

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent la fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg sau tenofovir 136 mg).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lecitină din soia 0,76 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, în formă de capsulă modificată, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „EM” pe una din fețe și cu „144” pe cealaltă față a comprimatului. Dimensiunile comprimatului sunt de aproximativ 19,20 mm x 9,70 mm

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul infecției cu HIV-1:

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

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

Profilaxie ante-expunere (PrEP):

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend este indicat în combinație cu practici sexuale mai sigure privind 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

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Tratamentul HIV la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de minimum 35 kg:

Un comprimat, o dată pe zi.

Prevenția 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 Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend. Vă rugăm să consultați Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru aceste medicamente.

Dacă se omite o doză de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend și trec mai puțin de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend trebuie luat cât mai curând posibil și apoi trebuie să se revină la schema de administrare normală.

Dacă se omite o doză de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend și trec mai mult de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată și este aproape momentul la care trebuie să se 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 Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend, trebuie luat un alt comprimat. Dacă vărsăturile apar la mai mult de o oră de la administrarea Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend, 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 tenofovirusul 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:

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

Tabelul 1: Recomandări de dozare la adulții cu insuficiență renală

	Treatmentul infecției cu HIV-1	Profilaxia ante-expunere
Insuficiență renală ușoară (ClCr 50-80 ml/minut)	Datele limitate provenite din studiile clinice susțin administrarea o dată pe zi (vezi pct. 4.4).	Datele limitate provenite din studiile clinice susțin administrarea o dată pe zi la persoanele neinfectate cu HIV-1 cu ClCr 60-80 ml/minut. Nu se recomandă utilizarea la persoanele neinfectate cu HIV-1 cu ClCr < 60 ml/minut întrucât nu a fost studiat la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).
Insuficiență renală moderată (ClCr 30-49 ml/minut)	Administrarea la intervale de 48 ore este recomandată pe baza modelelor datelor de farmacocinetică obținute în cazul administrării unei doze unice de emtricitabină și tenofovir disoproxil la subiecți neinfecțati cu HIV, având grade variabile de insuficiență renală (vezi pct. 4.4).	Nerecomandat pentru utilizare la această grupă de pacienți.
Pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/minut) și pacienți hemodializați	Nerecomandat 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 emtricitabină/tenofovir disoproxil la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

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

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

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la arahide sau soia, 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 pentru utilizare

Transmiterea infecției cu HIV

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficace cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea HIV de către persoanele infectate, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Pacienții cu HIV-1 cu mutații

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

Strategia globală de prevenție a infecției cu HIV-1

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

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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:

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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 Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend pentru profilaxia ante-expunere.

Emtricitabină/tenofovir disoproxil 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 emtricitabină/tenofovir disoproxil.

Dacă simptomele clinice concordante cu infecția virală acută sunt prezente și recente (< 1 lună) se suspectează expuneri la HIV-1, utilizarea Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend trebuie

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

Importanța aderenței:

Eficacitatea emtricitabină/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 Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend.

Pacienți cu infecție cu virusul hepatic 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 și potențial letale la nivel hepatic. Medicii trebuie să consulte ghidurile curente de tratament ale infecției cu HIV pentru conduita terapeutică a infecției cu HIV la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B (VHB) sau virusul hepatitic C (VHC).

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

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

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

Înteruperea tratamentului cu emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienții infectați cu VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei. Pacienții infectați cu VHB care întrerup tratamentul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după întreruperea tratamentului. Dacă este adecvată, poate fi justificată reluarea tratamentului pentru hepatita 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 emtricitabină/tenofovir disoproxil nu au fost stabilite la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente semnificative. Farmacocinetica tenofovirului a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică și nu este necesară ajustarea dozei. Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. Având în vedere rata minimă de metabolizare hepatică și eliminarea pe cale renală a emtricitabinei, este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozei de emtricitabină/tenofovir disoproxil 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, printr-o combinație de filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. În cursul utilizării tenofovir disoproxilului a fost observată

apariția insuficienței renale, disfuncției renale, creșterea concentrațiilor de creatinină, a hipofosfatemiei și a tubulopatiei proximale (inclusiv sindrom Fanconi) (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcției renale

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

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

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

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

Gestionarea funcției renale la pacienții infectați cu HIV-1

Dacă valoarea fosfatului seric este $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) sau clearance-ul creatininei scade la < 50 ml/minut la orice pacient la care s-a administrat Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend, 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 Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend la pacienții cu clearance al creatininei scăzut la < 50 ml/minut sau cu valori scăzute ale fosfatului seric la $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

Siguranța renală în timpul administrării emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienții infectați cu HIV-1 cu afectarea funcției renale (clearance al creatininei < 80 ml/minut) a fost studiată numai într-o măsură foarte limitată. Se recomandă ajustarea intervalului dintre doze pentru pacienții infectați cu HIV-1 cu un clearance al creatininei între 30 - 49 ml/minut (vezi pct. 4.2). Datele limitate provenite din studiile clinice sugerează că intervalul prelungit dintre administrări nu este optim și ar putea determina o toxicitate crescută și un posibil răspuns inadecvat. Mai mult, în cadrul unui studiu clinic de mică anvergură, un subgrup de pacienți cu clearance al creatininei între 50 și 60 ml/minut cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină la intervale de 24 ore au prezentat o expunere la tenofovir de 2-4 ori mai mare și deteriorarea funcției renale (vezi pct. 5.2). De aceea, este necesară o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor în cazul administrării Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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 Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend cu un interval prelungit între doze. Utilizarea Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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 studiată 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 emtricitabină/tenofovir disoproxil 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 Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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 Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

Efecte la nivelul osului

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

Tenofovir disoproxilul poate cauza, de asemenea, o reducere a densității minerale osoase (DMO).

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

Tratamentul infecției cu HIV-1

La pacienții infectați cu HIV, într-un studiu clinic controlat, cu durata de 144 săptămâni (GS-99-903), care a evaluat administrarea de tenofovir disoproxil comparativ cu stavudină în asociere cu lamivudină și efavirenz, la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu medicamente antiretrovirale, au fost observate mici reduceri ale DMO la nivelul șoldului și a coloanei vertebrale, la ambele grupuri de tratament. Reducerea DMO la nivelul coloanei vertebrale și modificările biomarkerilor osoși, comparativ cu momentul inițierii studiului, au fost semnificativ mai mari la grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, după 144 săptămâni. Reducerea DMO la nivelul șoldului a fost semnificativ mai mare în acest grup în primele 96 săptămâni. Cu toate acestea, nu s-a constatat niciun risc crescut de fracturi și nu s-au evidențiat tulburări osoase relevante clinic, după 144 săptămâni în acest studiu.

În cadrul altor studii (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 potențat. În ansamblu, având în vedere tulburările osoase asociate cu tenofovir disoproxilul și limitările datelor pe termen lung privind impactul tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului de apariție a fracturilor, pentru pacienții cu osteoporoză care prezintă un risc crescut de apariție a fracturilor 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. Nu există date privind 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 Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend pentru tratamentul infecției cu HIV-1 sau pentru profilaxia ante-expunere, luarea deciziilor privind monitorizarea adecvată în timpul tratamentului (inclusiv a deciziei de întrerupere a tratamentului) și stabilirea necesarului de suplimente pentru fiecare caz în parte.

La utilizarea Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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 emtricitabină/tenofovir disoproxil.

Efecte Renale

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

Monitorizare renală

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

Monitorizarea funcției renale

În cazul în care la un copil sau adolescent aflat sub tratament cu Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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 Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend. Întreruperea utilizării Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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

Utilizarea Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend nu este recomandată la persoanele cu vârstă sub 18 ani cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend nu trebuie inițiat la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și trebuie întrerupt la copiii și adolescenții care dezvoltă insuficiență renală în timpul utilizării Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend.

Efecte la nivelul osului

Tenofovir disoproxil poate determina reducerea DMO. Efectele modificărilor DMO asociate administrării de tenofovir disoproxil, asupra calității pe termen lung a sistemului osos și riscului ulterior de fracturi sunt incerte (vezi pct. 5.1).

În cazul în care se suspectează sau se detectează anomalii osoase în timpul utilizării Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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 greutății corporale, 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 sanguine și a glicemiei se realizează în conformitate cu ghidurile terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Disfuncția mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot 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 analogii nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea

au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste manifestări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă manifestări clinice severe de etiologie necunoscută, în special manifestări neurologice. Aceste manifestări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul Reactivării Imune

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

Osteonecroză

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

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Utilizarea Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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.

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

S-a raportat un risc mai mare de insuficiență renală la pacienții infectați cu HIV-1 la care s-a administrat tenofovir disoproxil în asociere cu un inhibitor puternic de protează cu 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 puternic de protează.

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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). Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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 plasmatiche de tenofovir, în special când a fost utilizat împreună cu un regim HIV conținând tenofovir disoproxil și un potențator farmacocinetic (ritonavir sau cobicistat).

Siguranța tenofovir disoproxilului în condițiile administrării concomitente cu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și a unui potențator farmacocinetic nu a fost stabilită. Trebuie luate în considerare potențialele riscuri și beneficii asociate administrării concomitente, în special la pacienți cu risc crescut de disfuncție renală. Pacienții care primesc ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir sau sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprevir concomitent cu tenofovir disoproxil și un inhibitor 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 deoarece determină o creștere cu 40-60% a expunerii sistemice la didanozină care poate crește riscul reacțiilor adverse asociate utilizării didanozinei (vezi pct. 4.5). Rar, au fost raportate pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală. Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză de 400 mg pe zi a fost asociată cu o reducere semnificativă a numărului de celule CD4, posibil datorată unei interacțiuni intracelulare care crește concentrația didanozinei fosforilate (adică active). Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză redusă de 250 mg a fost asociată cu raportări de rate crescute de eșec al controlului virusologic pentru mai multe asocieri studiate.

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 disoproxilul a fost administrat în asociere cu lamivudină și abacavir sau în asociere cu lamivudină și didanozină, o dată pe zi. Între lamivudină și emtricitabină există o strânsă similaritate structurală, precum și similarități de farmacocinetică și farmacodinamie. De aceea, aceleași probleme pot apărea dacă emtricitabină/tenofovir disoproxil este administrat împreună cu un al treilea analog nucleozidic.

Vârstnici

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 Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend la persoanele vârstnice.

Excipienți:

Lecitină din soia

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend conține lecitină din soia.

Dacă un pacient este hipersensibil la arahide sau soia, nu trebuie să i se administreze Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend.

Sodiu

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, deci practic „nu conține sodiu”.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

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

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

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

Utilizare concomitentă nerecomandată

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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). Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil.

Didanozină: Administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend 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 emtricitabină/tenofovir disoproxil și alte medicamente care scad funcția renală sau sunt în competiție pentru secreția tubulară activă (de exemplu, cidofovir) poate determina creșterea concentrațiilor serice de emtricitabină, tenofovir și/sau medicamente administrate concomitent.

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

Alte interacțiuni

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

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

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

Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% (↓ 42 la ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 la ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 la ↑ 10) Tenofovir: ASC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 32% (↑ 25 la ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 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/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	

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

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

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

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Darunavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)¹</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 de tenofovir disoproxil și ledipasvir/sofosbuvir și darunavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, cobicistat) nu a fost stabilită. Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>
--	---	--

<p>Medicamentul în funcție de clasa terapeutică</p>	<p>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)</p>	<p>Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)</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}: ↔</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>

<p>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>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi)</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>Rilpivirine: 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>

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

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Dolutegravir (50 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ 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>
--	---	--

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ 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>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 disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de</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>exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Combi-nația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).</p>
--	--	--

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Darunavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)	<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>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 disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Combi-nația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).</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>	
--	---	--

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi/200 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</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 disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Combinarea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Raltegravir (400 mg de două ori pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ 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>	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)	<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>	Se preconizează că administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir și efavirenz va scădea concentrațiile plasmatice ale velpatasvir. Nu se recomandă administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir și scheme care conțin efavirenz.

<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>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi)	<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>	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir Voxilaprevir (400 mg/100 mg/	Sofosbuvir: ASC: ↔	Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă

<p>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>C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: ASC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: ASC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>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. Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).</p>
--	--	---

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 până la ↑ 10) GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 până la ↑ 16) Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>

	<p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 până la ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	
Ribavirină/Tenofovir disoproxil	<p>Ribavirină: ASC: ↑ 26% (↑ 20 până la ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 până la ↑ 1) C_{min}: NC</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de ribavirină.
Medicamente antivirale împotriva virusului herpetic		
Famciclovir/Emtricitabină	<p>Famciclovir: ASC: ↓ 9% (↓ 16 până la ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 până la ↑ 11) C_{min}: NC</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↓ 7% (↓ 13 până la ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 20 până la ↑ 1) C_{min}: NC</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de famciclovir.
Antimicobacteriene		
Rifampicină/Tenofovir disoproxil	<p>Tenofovir: ASC: ↓ 12% (↓ 16 până la ↓ 8) C_{max}: ↓ 16% (↓ 22 până la ↓ 10) C_{min}: ↓ 15% (↓ 12 până la ↓ 9)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Tillomend (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
CONTRACEPTIVE ORALE		
Norgestimat/Etinil estradiol/Tenofovir disoproxil	<p>Norgestimat: ASC: ↓ 4% (↓ 32 până la ↑ 34) C_{max}: ↓ 5% (↓ 27 până la ↑ 24) C_{min}: NC</p> <p>Etinil estradiol: ASC: ↓ 4% (↓ 9 până la ↑ 0) C_{max}: ↓ 6% (↓ 13 până la ↑ 0) C_{min}: ↓ 2% (↓ 9 până la ↑ 6)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de norgestimat/etinil estradiol.
IMUNOSUPRESOARE		

Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabină	<p>Tacrolimus: ASC: ↑ 4% (↓ 3 până la ↑ 11) C_{max}: ↑ 3% (↓ 3 până la ↑ 9) C_{min}: NC</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↓ 5% (↓ 9 până la ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 17 până la ↓ 5) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 6% (↓ 1 până la ↑ 13) C_{max}: ↑ 13% (↑ 1 până la ↑ 27) C_{min}: NC</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de tacrolimus.
ANALGEZICE NARCOTICE		
Metadonă/Tenofovir disoproxil	<p>Metadonă: ASC: ↑ 5% (↓ 2 până la ↑ 13) C_{max}: ↑ 5% (↓ 3 până la ↑ 14) C_{min}: NC</p>	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 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 emtricitabină/tenofovir disoproxil 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, emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Ca regulă generală, se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu-și alăpteze copiii în nicio împrejurare, pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la copil.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om cu privire la efectul emtricitabină/tenofovir disoproxil. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale emtricitabinei sau tenofovir disoproxilului asupra fertilității.

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

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

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Infecția cu HIV-1: Cele mai frecvente reacții adverse raportate, considerate posibil sau probabil asociate tratamentului cu emtricitabină și/sau tenofovir disoproxil au fost greața (12%) și diareea (7%) într-un studiu clinic deschis, randomizat, la adulți (GS-01-934, vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al emtricitabinei și tenofovir disoproxilului 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 neinfecțați 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 din studiile clinice și ulterioare 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
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>		
Frecvente:	neutropenie	
Mai puțin frecvente:	anemie ²	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>		
Frecvente:	reacții alergice	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>		
Foarte frecvente:		hipofosfatemie ¹
Frecvente:	hiperglicemie, hipertrigliceridemie	
Mai puțin frecvente:		hipokaliemie ¹
Rare:		acidoză lactică
<i>Tulburări psihice:</i>		
Frecvente:	insomnie, vise anormale	
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>		
Foarte frecvente:	cefalee	amețeli
Frecvente:	amețeli	cefalee
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>		
Foarte frecvente:	diaree, greață	diaree, vărsături, greață
Frecvente:	valori crescute ale amilazei inclusiv ale amilazei pancreatice, valori crescute ale lipazei serice, vărsături, dureri abdominale, dispepsie	dureri abdominale, distensie abdominală, flatulență
Mai puțin frecvente:		pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>		
Frecvente:	valori crescute ale aspartat aminotransferazei serice (AST) și/sau valori crescute ale alanin aminotransferazei serice (ALT), hiperbilirubinemie	valori crescute ale transaminazelor
Rare:		steatoză hepatică, hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>		
Foarte frecvente:		erupție cutanată tranzitorie
Frecvente:	erupții veziculo-buloase, erupții pustuloase, erupții maculo-papulare, erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, modificări ale pigmentării tegumentelor (hiperpigmentare) ²	
Mai puțin frecvente:	angioedem ³	
Rare:		angioedem
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>		
Foarte frecvente:	valori crescute ale creatinkinazei	
Mai puțin frecvente:		rabdmioliză ¹ , slăbiciune musculară ¹
Rare:		osteomalacie (manifestată sub formă de durere osoasă și contribuind ocazional la apariția fracturilor) ^{1,3} , miopatie ¹

Frecvență	Emtricitabină	Tenofovir disoproxil
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>		
Mai puțin frecvente:		valori crescute ale creatininei, proteinurie, tubulopatie renală proximală inclusiv sindromul Fanconi
Rare:		insuficiență renală (acută și cronică), necroză tubulară acută, nefrită (inclusiv nefrită interstițială acută) ³ , diabet insipid nefrogen
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>		
Foarte frecvente:		astenie
Frecvente:	dureri, astenie	

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

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

³ Această reacție adversă a fost raportată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentului, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți sau în studiile clinice la copii și adolescenți infectați cu HIV, pentru emtricitabină sau în studiile clinice randomizate, controlate sau în cadrul programului de acces prelungit cu tenofovir disoproxil, pentru tenofovir disoproxil. Categoria de frecvență 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 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).

Interacțiune cu didanozină: Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină nu este recomandată, deoarece determină o creștere cu 40-60% a expunerii sistemice la didanozină, ceea ce poate crește riscul reacțiilor adverse asociate didanozinei (vezi pct. 4.5). Rar, au fost raportate pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală.

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

Parametri metabolici: În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor 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 (vârste de 2 până la <18 ani) care au primit tratament cu tenofovir disoproxil (n = 93) sau cu placebo/comparator activ (n = 91) în combinație cu alte medicamente antiretrovirale, timp de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse semnalate la copiii și adolescenții tratați cu tenofovir disoproxil au fost similare cu cele observate în studiile clinice cu tenofovir disoproxil la adulți (vezi pct. 4.8 *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel* și 5.1).

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

În studiul GS-US-104-0352, 89 copii și adolescenți infectați cu HIV-1 cu o valoare mediană a vârstei de 7 ani (interval 2 până la 15 ani) au fost expuși la tenofovir disoproxil pe o durată mediană de 331 săptămâni. Opt dintre cei 89 pacienți (9,0%) au 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 disoproxilului.

Alte grupe speciale de pacienți

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

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

Exacerbări ale hepatitei după întreruperea definitivă a tratamentului: La pacienții infectați cu VHB au fost observate manifestări clinice și de laborator ale hepatitei, după întreruperea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

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 tenofovurul pot fi eliminate prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Emtricitabina și tenofovurul 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 tenofovurul pot fi fosforilate complet când sunt combinate în celule. Emtricitabina trifosfat și tenofovurul difosfat inhibă competitiv reverstranscriptaza HIV-1, determinând astfel întreruperea lanțului de ADN.

Atât emtricitabina trifosfat cât și tenofovurul 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 reverstranscriptază HIV s-au observat efecte aditive până la sinergice.

Rezistența

In vitro: Rezistența a fost observată *in vitro* și la unii pacienți infectați cu HIV-1 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, tenofovurul a determinat selecția unei substituții K70E la nivelul reverstranscriptazei HIV-1, asociată cu o scădere de proporții reduse a sensibilității la abacavir, emtricitabină, lamivudină și tenofovir. HIV-1

exprimând trei sau mai multe mutații asociate analogilor timidinei (MAT) care au inclus mutația M41L sau L210W a reverstranscriptazei, a indicat o sensibilitate scăzută la tenofovir disoproxil.

In vivo - Tratatamentul HIV-1: Într-un studiu clinic deschis, randomizat (GS-01-934) la pacienți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, genotiparea a fost efectuată pe izolate plasmatică 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 10/29 (34,5%) izolate analizate de la pacienții din grupul cu lamivudină/zidovudină/efavirenz (valoarea $p < 0,05$, testul exact Fisher a comparat grupul cu emtricitabină+tenofovir disoproxil cu grupul cu lamivudină/zidovudină, pentru toți pacienții).
- Niciun virus analizat nu a conținut mutațiile K65R sau K70E.
- Rezistența genotipică la efavirenz, predominant mutația K103N, a apărut la virusurile de la 13/19 (68%) dintre pacienți în grupul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil/efavirenz și la virusurile de la 21/29 (72%) dintre pacienți în grupul comparator.

In vivo - profilaxia ante-expunere: Probele plasmatică 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 emtricitabină/tenofovir disoproxil.

Date Clinice

Tratatamentul infecției cu HIV-1: Într-un studiu clinic deschis, randomizat (GS-01-934), pacienții adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale au primit fie un tratament cu emtricitabină, tenofovir disoproxil și efavirenz, administrat o dată pe zi ($n = 255$), fie o combinație fixă de lamivudină și zidovudină administrată de două ori pe zi și efavirenz o dată pe zi ($n = 254$). Pacienților din grupul cu emtricitabină și tenofovir disoproxil li s-au administrat emtricitabină/tenofovir disoproxil și efavirenz din săptămâna 96 până în săptămâna 144. La intrarea în studiu, 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 proporția de pacienți cu concentrații ARN HIV-1 < 400 sau < 50 copii/ml și modificările înregistrate în numărul celulelor CD4 față de intrarea în studiu.

Datele privind criteriul final de evaluare primar după 48 săptămâni au arătat că asocierea emtricitabinei, tenofovir disoproxilului 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, tenofovir disoproxil și efavirenz au fost administrate la pacienți cu infecție HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale

	GS-01-934 Tratament pentru 48 săptămâni	GS-01-934 Tratament pentru 144 săptămâni
--	--	---

	Emtricitabină+ tenofovir disoproxil+efavirenz	Lamivudină+ zidovudină+ efavirenz	Emtricitabină+ tenofovir disoproxil+efavirenz [*]	Lamivudină+ zidovudină+ efavirenz
HIV-1 RNA < 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% (4% până la 19%)		13% (4% până la 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% (2% până la 17%)		8% (-1% până la 17%)	
Media modificărilor înregistrate în numărul celulelor CD4 față de intrarea în studiu (celule/mm ³)	+190	+158	+312	+271
Valoarea p	0.002 ^a		0.089 ^a	
Diferența % (Î 95%)	32 (9 până la 55)		41 (4 până la 79)	

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

** Valoarea p pe baza testului Cochran-Mantel-Haenszel stratificat pentru numărul celulelor CD4 la intrarea în studiu

TPLDRV = Timpul până la dispariția răspunsului virusologic

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 asociere cu lopinavir/ritonavir administrate o dată sau de două ori pe zi. După 48 săptămâni, 70% și 64% dintre pacienți au înregistrat un nivel ARN HIV-1 < 50 copii/ml după tratamentul cu lopinavir/ritonavir administrat o dată, respectiv de două ori pe zi. Media modificărilor înregistrate în numărul celulelor CD4 față de intrarea în studiu a fost de +185 celule/mm³ și respectiv +196 celule/mm³.

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

Profilaxia ante-expunere: Studiul iPrEx (CO-US-104-0288) a evaluat emtricitabină/tenofovir disoproxil sau placebo la 2499 de bărbați 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 ani-persoană. 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 (DS)	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 plasmatiche sau intracelulare de medicament în studiul cu cazuri-martor (Tabelul 7).

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

	Placebo	Emtricitabină/ tenofovir disoproxil	Valoarea-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 distribuție de medicament de studiu).

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

Cohortă	Medicament detectat	Medicament nedetectat	Reducerea riscului relativ (Î 95% bilateral)^a
Subiecți HIV-Pozitivi	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Subiecți HIV-negativi 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 plasmatiche sau intracelulare de tenofovir disoproxil-DP.

Studiul clinic Partners PrEP (CO-US-104-0380) a evaluat emtricitabină/tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil 245 mg sau placebo la 4758 de subiecți neinfecțiați 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 plasmatiche sau intracelulare de medicament și a fost mai crescută în rândul participanților la substudiul 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	Emtricitabine/ tenofovir disoproxil
Seroconversii / N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Incidența per 100 persoane-ani (Î 95%)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Reducerea riscului relativ (Î 95%)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^a Reducerea riscului relativ calculată pentru cohorta mITT pe baza incidenței seroconversiei (după intrarea în studiu). Comparațiile 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 emtricitabină/tenofovir disoproxil la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

Tratamentul infecției cu HIV-1 la copii și adolescenți

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

Eficacitatea și siguranța clinică ale 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 disoproxilului 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 copiii și adolescenți au fost semnalate reduceri ale DMO. La pacienții tratați cu tenofovir disoproxil, sau stavudină sau zidovudină, valorile medii la momentul inițial ale scorului Z al DMO la nivelul

coloanei lombare au fost de -1,034 și respectiv -0,498, iar valorile scorului Z al DMO la nivelul întregului corp au fost de -0,471 și respectiv -0,386. Valorile medii ale modificărilor în săptămâna 48 (sfârșitul fazei randomizate) au fost de 0,032 și 0,087 pentru scorul Z al DMO la nivelul coloanei lombare, și de -0,184 și -0,027 pentru scorul Z al DMO la nivelul întregului corp, în grupul tratat cu tenofovir disoproxil și, respectiv, în grupul tratat cu stavudină sau zidovudină. Rata medie de creștere a densității osoase la nivelul coloanei lombare în săptămâna 48 a fost similară în grupul tratat cu tenofovir disoproxil și în cel tratat cu stavudină sau zidovudină. La nivelul întregului corp, rata de creștere a densității osoase a fost mai mică în grupul tratat cu tenofovir disoproxil decât în grupul tratat cu stavudină sau zidovudină. Un pacient din grupul tratat cu tenofovir disoproxil și niciun pacient din grupul tratat cu stavudină sau zidovudină au prezentat o reducere semnificativă (> 4%) a DMO la nivelul coloanei lombare în săptămâna 48. La cei 64 pacienți care au primit tratament cu tenofovir disoproxil timp de 96 săptămâni, scorurile Z ale DMO s-au redus cu -0,012 la nivelul coloanei lombare și cu -0,338 la nivelul întregului corp. Scorurile Z ale DMO nu au fost ajustate în funcție de înălțime sau greutate corporală.

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

Profilaxia ante-expunere la copii și adolescenți

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

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Eliminare

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

Tenofovir este excretat în principal prin rinichi, atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă; aproximativ 70-80% din doză este excretată nemodificată în urină după administrarea intravenoasă. Clearance-ul aparent al tenofovirului a fost în medie de aproximativ 307 ml/minut. Clearance-ul renal a fost estimat la aproximativ 210 ml/minut, 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 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 doze unice zilnice de tenofovir disoproxil 245 mg. Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică cu tenofovir disoproxil la copii cu vârsta sub 2 ani. În general, farmacocinetica emtricitabinei la sugari, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 18 ani) este similară celei observate la adulți.

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

emtricitabină și tenofovir la adolescenții și adulții infectați cu HIV-1 și a expunerilor similare la emtricitabină și tenofovir la adulții infectați și cei neinfecțați cu HIV-1.

Insuficiență renală

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

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

Este de așteptat ca intervale mai mari între dozele de emtricitabină/tenofovir disoproxil administrate la pacienții infectați cu HIV-1 cu insuficiență renală moderată, să determine concentrații plasmatice maxime mai 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%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ în cazul emtricitabinei, și pe parcursul a 48 ore la 42857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ în cazul tenofovirului.

S-a efectuat un studiu clinic de mică anvergură pentru evaluarea siguranței, activității antivirale și a farmacocineticii tenofovir disoproxilului în asociere cu emtricitabină la pacienți cu insuficiență renală infectați cu HIV. Un subgrup de pacienți cu un clearance al creatininei la intrarea în studiu între 50 și 60 ml/minut, 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 emtricitabinei/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%) C_{\max} și $ASC_{0-\infty}$ ale tenofovirului au fost 223 (34,8%) ng/ml și 2050 (50,8%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectiv, la subiecții cu funcție renală normală, în comparație cu 289 (46,0%) ng/ml și 2310 (43,5%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ la subiecții cu insuficiență hepatică moderată, și 305 (24,8%) ng/ml și 2740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ la subiecții cu insuficiență hepatică severă.

5.3. Date preclinice de siguranță

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

Tenofovir disoproxil: Studiile farmacologice non-clinice privind evaluarea siguranței tenofovir disoproxilului nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Modificările observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la 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 șoarece, 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 șobolan și iepure nu au evidențiat efecte asupra parametrilor de împerechere, fertilitate, gestație sau dezvoltare fetală. Cu toate acestea, tenofovir disoproxilul a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutateii puilor, în studiul de toxicitate peri- și postnatală, la doze maternotoxice.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Celuloză micricristalină

Amidon pregelatinizat (amidon de porumb)

Film:

Opadry AMB white 80W68912 constând din:

Lecitină (soia) (E322)

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)

Dioxid de titan (E171)

Talc

Gumă xantan (E415)

6.2. Incompatibilități

Nu e cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani

Pentru flaconul din PEÎD după prima deschidere: 30 de zile.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A se păstra flaconul bine închis.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere:

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din folie de Aluminiu ca material de acoperire și folie de Aluminiu-Aluminiu ca folie de formare conținând comprimate filmate.

Mărimile de ambalaj: 30 x 1 și 90 x 1 comprimate filmate.

Flacon:

Flacon din PEÎD prevăzut cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, care conține 30 comprimate filmate și desicant (recipient din PEÎD care conține gel de siliciu).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstrasse 5/5a

12529 Schönefeld

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13275/2020/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024