

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg of emtricitabina (Emtricitabinum) i 245 mg tenofovirdizoproksila (Tenofovirum disoproxilum) (što odgovara 300,7 mg tenofovirdizoproksilsukcinata ili 136 mg tenofovira).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmom obložene tablete su plave, ovalne, bikonveksne tablete veličine 20 mm x 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je indiciran u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji za liječenje odraslih osoba koje su zaražene virusom HIV-1 (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Odrasli: jedna tableta, jedanput na dan.

Za liječenje infekcije virusom HIV-1 postoje odvojeni pripravci emtricitabina i tenofovirdizoproksila ako postane neophodno prekinuti primjenu ili prilagoditi dozu jedne od djelatnih tvari lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Molimo pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

Ako se propustilo uzeti dozu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. treba što prije uzeti i potom je nastaviti uzimati prema uobičajenom rasporedu. Ako se propustilo uzeti dozu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u roku duljem od 12 sati a već je blizu vrijeme za uzimanje sljedeće doze, propuštenu dozu ne treba uzeti nego jednostavno treba nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Ako nastupi povraćanje, a prošlo je manje od 1 sata od uzimanja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., treba uzeti drugu tabletu. Ako povraćanje nastupi nakon više od 1 sata od uzimanja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., nije potrebno uzeti drugu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe: Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega: Emtricitabin i tenofovir eliminiraju se izlučivanjem putem bubrega i izloženost emtricitabinu i tenofoviru povećava se u osoba s poremećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se smije koristiti samo u osoba s klirensom kreatinina (CrCl) < 80 mL/min ako se smatra da su moguće koristi veće od mogućih rizika. Vidjeti Tablicu 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje u osoba s oštećenjem funkcije bubrega

	Liječenje infekcije virusom HIV-1
Blago oštećenje funkcije bubrega (CrCl 50-80 mL/min)	Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja govore u prilog doziranju emtricitabin/tenofovirdizoproksila jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).
Umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30-49 mL/min)	Primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. svakih 48 sati preporučuje se na temelju modela farmakokinetičkih podataka za pojedinačnu dozu emtricitabina i tenofovirdizoproksila u ispitanika koji nisu zaraženi virusom HIV-a, s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).
Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl <30mL/min) i bolesnici na hemodijalizi	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se ne preporučuje jer se kombiniranom tabletom ne mogu postići prikladna smanjenja doze.

Oštećenje funkcije jetre: U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija: Sigurnost i djelotvornost primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Peroralna primjena. Lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je najbolje uzimati s hranom. Tablete Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mogu se smrviti u približno 100 mL vode, soka od naranče ili soka od grožđa i odmah uzeti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Prijenos HIV-a: Iako je dokazano da učinkovita supresija virusa antiretrovirusnom terapijom znatno smanjuje rizik od prijenosa spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Potrebno je primijeniti mjere opreza za sprječavanje prijenosa u skladu s nacionalnim smjernicama.

Bolesnici s virusom HIV-1 koji nosi mutaciju

Primjenu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. treba izbjegavati u bolesnika s HIV-1 koji nose mutaciju K65R, a koji su već bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s infekcijom virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 i s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. Liječnici se trebaju pridržavati trenutno važećih smjernica za liječenje infekcije HIV-om u bolesnika

istovremeno zaraženih virusom hepatitisa B (HBV) ili virusom hepatitisa C (HCV).

U slučaju istovremene antivirusne terapije hepatitisa B ili C, molimo da također pročitate važeći sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove. Vidjeti također niže pod *Primjena s ledipasvirom i sofosbuviirom*.

Tenofovir (dizoproksil) je indiciran za liječenje HBV-a, a farmakodinamička ispitivanja pokazala su da emtricitabin djeluje protiv HBV-a, no sigurnost i djelotvornost emtricitabin/tenofovirdizoproksila nisu posebno ustanovljene u bolesnika s kroničnom infekcijom HBV-om.

Prekid terapije lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u bolesnika zaraženih HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike zaražene HBV-om koji prestanu uzimati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. treba pažljivo pratiti uz kliničku i laboratorijsku kontrolu tijekom najmanje nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Ako je prikladno, nastavak terapije hepatitisa B može biti opravdan. U bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom, prekid liječenja se ne preporučuje jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila nisu ustanovljene u bolesnika sa značajnim podležećim poremećajima jetre. Farmakokinetika tenofovira ispitana je u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i u tih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na minimalni jetreni metabolizam i eliminaciju emtricitabina putem bubrega, malo je vjerojatno da bi u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre bilo potrebno prilagođavati dozu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 i s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART), pa ih treba pratiti u skladu sa standardnom praksom. Ako u tih bolesnika nastupe znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmisliti o privremenoj ili trajnoj prekidu liječenja.

Učinci na bubrege

Emtricitabin i tenofovir primarno se izlučuju putem bubrega kombinacijom glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije. Pri uporabi tenofovirdizoproksila zabilježeni su zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišen kreatinin, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Prije nego se započne terapija lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. za liječenje infekcije virusom HIV-1, preporučuje se u svih osoba izračunati klirens kreatinina.

U osoba bez čimbenika rizika za bolest bubrega, preporučuje se pratiti funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfati u serumu) nakon dva do četiri tjedna primjene, nakon tri mjeseca primjene te nakon toga svakih tri do šest mjeseci.

U osoba u s rizikom od bolesti bubrega potrebno je češće pratiti funkciju bubrega.

Vidjeti također niže pod *Istovremena primjena s drugim lijekovima*.

Ako su u bilo kojeg bolesnika koji prima Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fosfati u serumu $< 1,5$ mg/dL (0,48 mmol/L) ili se klirens kreatinina smanji na < 50 mL/min, unutar jednoga tjedna treba ponovno procijeniti funkciju bubrega, kao i izmjeriti koncentracije glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u urinu (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Također treba razmotriti mogućnost prekida liječenja lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u bolesnika u kojih je klirens kreatinina smanjen na < 50 mL/min ili u kojih su fosfati u serumu sniženi na $< 1,0$ mg/dL (0,32 mmol/L). Prekid liječenja lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok. Sigurnost bubrega uz emtricitabin/tenofovirdizoproksil istraživana je samo u vrlo ograničenoj mjeri u bolesnika zaraženih s HIV-1 s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80 mL/min).

Preporučuje se prilagođavanje intervala doziranja u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 s klirensom kreatinina između 30 i 49 mL/min (vidjeti dio 4.2). Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da produljeni interval doziranja nije optimalan i da može rezultirati povećanom toksičnošću i mogućim neadekvatnim odgovorom. Nadalje, u malom kliničkom ispitivanju, podskupina bolesnika s

klirensom kreatinina između 50 i 60 mL/min koji su primali tenofoviridizoproksil u kombinaciji s emtricitabinom svaka 24 sata imala je za 2–4 puta veću izloženost tenofovirusu i pogoršanje funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Stoga je potrebna oprezna procjena odnosa koristi i rizika kad se Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka d.d. primjenjuje u bolesnika s klirensom kreatinina < 60 mL/min i treba pažljivo pratiti funkciju bubrega. Osim toga, klinički odgovor na liječenje treba pažljivo pratiti u bolesnika koji primaju Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka d.d. u produljenom intervalu doziranja. Primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka d.d. se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) i bolesnicima kojima je potrebna hemodijaliza, jer se kombiniranom tabletom ne može postići odgovarajuće smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Učinci na kosti

Abnormalnosti na kostima (koje rijetko pridonose prijelomima) mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom (vidjeti dio 4.8). U slučaju sumnje na abnormalnosti kosti, potrebno je odgovarajuće se konzultirati.

U kontroliranom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 144. tjedna i u kojemu je tenofoviridizoproksil uspoređivan sa stavudinom u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u obje su liječene skupine zapažena mala smanjenja mineralne gustoće kosti (engl. *mineral bone density*, BMD) kuka i kralježnice. Smanjenja BMD-a kralježnice i promjene koštanih biomarkera od početne vrijednosti bili su značajno veći u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom u 144. tjednu. Smanjenja BMD-a kuka bila su do 96. tjedna značajno veća u toj skupini. Međutim, tijekom 144 tjedna nije bilo povećanog rizika od prijeloma ili znakova klinički važnih abnormalnosti kosti.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u bolesnika liječenih tenofoviridizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. U bolesnika s osteoporozom i visokim rizikom od prijeloma potrebno je razmotriti druge režime liječenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja tjelesne težine i razine lipida i glukoze u krvi. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. U pogledu lipida, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za praćenje lipida i glukoze u krvi date su preporuke u uspostavljenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je liječiti na klinički odgovarajući način.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija u HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficiijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati teška klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis,

generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije, te upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti) također su zabilježeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

Oportunističke infekcije

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji primaju lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om pa stoga trebaju biti pod pažljivim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Istovremena primjena drugih lijekova

Potrebno je izbjegavati primjenu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. uz istovremenu ili nedavnu primjenu nefrotoksičnih lijekova (vidjeti dio 4.5). Ako se istovremena primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i nefrotoksičnih lijekova ne može izbjeći, potrebno je tjedno pratiti funkciju bubrega.

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega nakon što se započelo s primjenom visoke doze ili većeg broja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 liječenih tenofovirdizoproksilom koji imaju čimbenike rizika za poremećaj funkcije bubrega. Ako se Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. primjenjuje istovremeno s NSAIL-om, potrebno je na odgovarajući način pratiti funkciju bubrega.

U bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji su primali tenofovirdizoproksil u kombinaciji s ritonavinom ili kobicistatom pojačanim inhibitorom proteaze zabilježen je veći rizik od oštećenja funkcije bubrega. U tih je bolesnika potrebno pažljivo praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.5). U bolesnika zaraženih virusom HIV-1 s bubrežnim čimbenicima rizika potrebno je pažljivo procijeniti istovremenu primjenu tenofovirdizoproksila s pojačanim inhibitorom proteaze.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin, tenofovirdizoproksil, tenofoviralafenamid ili s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se ne smije primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom.

Primjena s ledipasvirom i sofosbuvvirom

Pokazalo se da istovremena primjena tenofovirdizoproksila s ledipasvirom/sofosbuvvirom povećava koncentracije tenofovira u plazmi, osobito kad se primjenjuje zajedno s HIV režimom koji sadrži tenofovirdizoproksil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat).

Sigurnost tenofovirdizoproksila kad se primjenjuje istovremeno s ledipasvirom/sofosbuvvirom i farmakokinetičkim pojačivačem nije ustanovljena. Potrebno je razmotriti moguće rizike i koristi povezane s istovremenom primjenom, osobito u bolesnika s povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Bolesnike koji primaju ledipasvir/istovremeno s tenofovirdizoproksilom i pojačanim inhibitorom HIV-proteaze potrebno je pratiti zbog mogućih nuspojava povezanih s tenofovirdizoproksilom.

Istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina:

Ne preporučuje se njihova istovremena primjena zato što rezultira 40–60%-tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu, što može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom (vidjeti dio 4.5). Rijetko su zabilježeni slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, koji su katkada imali smrtni ishod. Istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog unutarstanične interakcije koja

je povećavala fosforilirani (tj. aktivni) didanozin. Smanjena doza didanozina od 250 mg, primijenjena istovremeno s terapijom tenofoviridizoproksilom, bila je povezana s izvješćima o visokoj stopi virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitanih kombinacija.

Trostruka terapija nukleozidima

Postoje izvješća o visokoj stopi virološkog neuspjeha i pojavi rezistencije u početnom stadiju u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 kada se tenofoviridizoproksil kombinirao s lamivudinom i abakavirom, kao i s lamivudinom i didanozinom u režimu liječenja jedanput na dan. Između lamivudina i emtricitabina postoji velika strukturna sličnost, kao i sličnosti u farmakokinetici i farmakodinamici tih dvaju lijekova. Stoga se mogu uočavati isti problemi ako se Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. daje s nekim trećim analogom nukleozida.

Starije osobe

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil se nije ispitivao u osoba starijih od 65 godina. U osoba starijih od 65 godina veća je vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga potrebno primijeniti oprez kad se Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. primjenjuje u starijih osoba.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sadrži laktozu hidrat. Zbog toga bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sadrži emtricitabin i tenofoviridizoproksil, pa sve interakcije koje su utvrđene u zasebnoj primjeni tih lijekova mogu nastupiti i s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Farmakokinetika emtricitabina i tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže nije se promijenila kada su emtricitabin i tenofoviridizoproksil primijenjeni zajedno, u odnosu na primjenu svakoga lijeka posebno.

In vitro i klinička ispitivanja farmakokinetičkih interakcija pokazala su da je potencijal za interakcije posredstvom CYP450, koje uključuju emtricitabin i tenofoviridizoproksil s drugim lijekovima, nizak.

Istovremena primjena koja se ne preporučuje

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin, tenofoviridizoproksil, tenofoviralfenamid ili druge analoge citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se ne smije istovremeno primjenjivati s adefovirdipivoksilom.

Didanozin: Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i didanozina (vidjeti dio 4.4 i Tablicu 2).

Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima: Kako se emtricitabin i tenofovir primarno eliminiraju putem bubrega, istovremena primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i lijekova koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju (npr. cidofovir) može povećati serumske koncentracije emtricitabina, tenofovira i/ili istovremeno primijenjenih lijekova.

Treba izbjegavati primjenu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. istovremeno s primjenom ili nakon nedavne primjene nefrotoksičnih lijekova. Neki primjeri uključuju, ali nisu ograničeni na aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ili interleukin-2 (vidjeti dio 4.4).

Druge interakcije

Interakcije između emtricitabin/tenofoviridizoproksila ili pojedinačnih komponenti i drugih lijekova navedene su u sljedećoj Tablici 2 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”, dvaput na dan kao „b.i.d.” i jedanput na dan kao „q.d.”). U zagradama su prikazani 90%-tni intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

Tablica 2: Interakcije između pojedinačnih komponenti emtricitabin/tenofoviridizoproksila i drugih lijekova

Lijek prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ako su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
ANTIINFektivNI LIJEKOVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovirdizoprosil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećana izloženost tenofovirusu može pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovirdizoprosil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećana izloženost tenofovirusu može pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovirdizoprosil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)	Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećana izloženost tenofovirusu može pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
Didanozin/Tenofovirdizoprosil	Istovremena primjena tenofovirdizoprosila i didanozina rezultira 40-60% -tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu, što može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, ponekad sa smrtnim ishodom. Istovremena primjena tenofovirdizoprosila	Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i didanozina (vidjeti dio 4.4).

	i didanozina u dozi od 400 mg na dan povezana je sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, moguće zbog intracelularne interakcije koja povećava fosforilirani (tj. aktivni) didanozin. Smanjena doza didanozina od 250 mg primijenjena zajedno s tenofovirdizoproksilom povezuje se s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije.	
Didanozin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lamivudin/Tenofovirdizoproksil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% do ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 do ↓ 12) C _{min} : NI Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 do ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 do ↑ 108) C _{min} : NI	Lamivudin i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ne smiju se primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.4).
Efavirenz/Tenofovirdizoproksil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 2) C _{min} : NI Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 do ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 do ↑ 22) C _{min} : NI	Nije potrebno prilagođivati dozu efavirena.
ANTIINFektivNI LIJEKOVI		
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa B (HBV)		
Adefovirdipivoksil/Tenofovirdizoproksil	Adefovirdipivoksil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 do ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 0) C _{min} : NI Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 do ↑ 6) C _{min} : NI	Adefovirdipivoksil i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ne smiju se primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.4).
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84) C _{min} : ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovirdizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz

	<p> C_{\max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49) </p> <p> Atazanavir: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84) </p> <p> Ritonavir: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64) </p> <p> Emtricitabin: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↔ </p> <p> Tenofovir: AUC: ↔ C_{\max}: ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58) C_{\min}: ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57) </p>	<p>tenofovirdizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovirdizoproksila prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvikom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija ako druga terapija nije dostupna (vidjeti dio 4.4).</p>
<p> Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹ </p>	<p> Ledipasvir: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↔ </p> <p> Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18) C_{\max}: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↔ </p> <p> Darunavir: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↔ </p> <p> Ritonavir: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63) </p> <p> Emtricitabin: AUC: ↔ C_{\max}: ↔ C_{\min}: ↔ </p> <p> Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59) C_{\max}: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74) </p>	<p> Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovirdizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovirdizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovirdizoproksila prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvikom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija ako druga terapija nije dostupna (vidjeti dio 4.4). </p>

	C _{min} : ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridizop roksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p>	Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridizop roksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)</p>	Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Ribavirin/Tenofoviridizoproksil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 do ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 do ↑ 1) C _{min} : NI	Nije potrebno prilagođivati dozu ribavirina.
Antivirusni lijekovi za herpes virus		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 do ↑ 11) C _{min} : NI Emtricitabin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 do ↑ 1) C _{min} : NI	Nije potrebno prilagođivati dozu famciklovira.
Antimikobakterijski lijekovi		
Rifampicin/Tenofoviridizoproksil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 do ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 do ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 do ↓ 9)	Nije potrebno prilagođivati dozu.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat/Etinilestradiol/Tenofoviridizoproksil	Norgestimat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 do ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 do ↑ 24) C _{min} : NI Etinilestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 do ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 do ↑ 6)	Nije potrebno prilagođivati dozu norgestimata/etinilestradiola.
IMUNOSUPRESIVI		
Takrolimus/Tenofoviridizoproksil/Emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 do ↑ 11)	Nije potrebno prilagođivati dozu takrolimusa.

	C_{\max} : ↑ 3% (↓ 3 do ↑ 9) C_{\min} : NI Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 do ↓ 1) C_{\max} : ↓ 11% (↓ 17 do ↓ 5) C_{\min} : NI Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 do ↑ 13) C_{\max} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 27) C_{\min} : NI	
<i>NARKOTIČKI ANALGETICI</i>		
Metadon/Tenofoviridizoproksil	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 do ↑ 13) C_{\max} : ↑ 5% (↓ 3 do ↑ 14) C_{\min} : NI	Nije potrebno prilagođivati dozu metadona.

NI = nije izračunato.

¹ podaci generirani prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvvirom. Primjena s vremenskim odmakom (s 12 sati razmaka) dala je slične rezultate.

² Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300 i 1000 trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu s emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom. Ispitivanja emtricitabina i tenofoviridizoproksila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se za vrijeme trudnoće može razmotriti primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ako je potrebno.

Dojenje

Pokazalo se da se emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima emtricitabina i tenofovira u novorođenčadi/dojenčadi, stoga se lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Kao opće pravilo, preporučuje se da žene zaražene HIV-om ni pod kojim okolnostima ne doje svoju dojenčad, kako bi se izbjegao prijenos virusa HIV-a na dojenče.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku emtricitabin/tenofoviridizoproksila na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak emtricitabina ili tenofoviridizoproksila na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No, osobe je potrebno obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja i emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

U otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934), najčešće zabilježene nuspojave za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s emtricitabinom i/ili tenofoviridizoproksilom, bile

su mučnina (12%) i proljev (7%) (vidjeti dio 5.1). Profil sigurnosti primjene emtricitabina i tenofovirdizoproksila u tom ispitivanju odgovarao je prethodnom iskustvu kada se svaki od tih lijekova primjenjivao s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave za koje se na temelju kliničkog ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 smatra da su barem moguće povezane s liječenjem sastojcima tenofovirdizoproksilom i emtricitabinom, navedene su niže u Tablici 3 po organskim sustavima i učestalosti. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava povezanih s tenofovirdizoproksilom i emtricitabinom na temelju kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet

Učestalost	Emtricitabin	Tenofovirdizoproksil
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>		
Često:	neutropenija	
Manje često:	anemija ²	
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>		
Često:	alergijske reakcije	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>		
Vrlo često:		hipofosfatemija ¹
Često:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Manje često:		hipokalemija ¹
Rijetko:		laktacidoza
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>		
Često:	nesanica, abnormalni snovi	
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>		
Vrlo često:	glavobolja	omaglica
Često:	omaglica	glavobolja
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>		
Vrlo često:	proljev, mučnina	proljev, povraćanje, mučnina
Često:	povišena amilaza uključujući povišenu amilazu gušterače, povišena serumska lipaza, povraćanje, bolovi u trbuhu, dispepsija	bolovi u trbuhu, distenzija trbuha, flatulencija
Manje često:		pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>		
Često:	povišena aspartat aminotransferaza (AST) u serumu i/ili povišena alanin aminotransferaza (ALT) u serumu, hiperbilirubinemija	povišene transaminaze
Rijetko:		jetrena steatoza, hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>		
Vrlo često:		osip
Često:	vezikulobulozni osip, pustulozni osip, makulopapularni osip, osip,	

Učestalost	Emtricitabin	Tenofovirdizoproksil
	svrbež, urtikarija, promjena boje kože (pojačana pigmentacija) ²	
Manje često:	angioedem ³	
Rijetko:		angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>		
Vrlo često:	povišena kreatin kinaza	
Manje često:		rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹
Rijetko:		osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{1,3} , miopatija ¹
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>		
Manje često:		povišen kreatinin, proteinurija, proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući Fanconijev sindrom
Rijetko:		zatajenje bubrega (akutno i kronično), akutna tubularna nekroza, nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis) ³ , nefrogeni dijabetes insipidus
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>		
Vrlo često:		astenija
Često:	bol, astenija	

¹ Ova nuspojava može nastati kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofovirdizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.

² Anemija je bila česta, a promjena boje kože (povećana pigmentacija) vrlo česta kad se emtricitabin primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika.

³ Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet, ali nije opažena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima emtricitabina u odraslih ili u kliničkim ispitivanjima emtricitabina u pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om ili u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima tenofovirdizoproksila ili programu proširenog pristupa terapiji tenofovirdizoproksilom. Kategorija učestalosti procijenjena je pomoću statističkog proračuna na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih emtricitabinu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n = 1563) ili tenofovirdizoproksilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje funkcije bubrega: Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. može prouzročiti oštećenje bubrega, pa se preporučuje praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofovirdizoproksilom. Međutim, u nekih se bolesnika zaraženih virusom HIV-1 smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno povuklo usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksila. Bolesnici s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su bolesnici s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili bolesnici koji istovremeno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Interakcija s didanozinom: Ne preporučuje se istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina, jer rezultira 40-60%-tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu što može povećati

rizik od nuspojava povezanih s didanozinom (vidjeti dio 4.5). U rijetkim su slučajevima zabilježeni pankreatitis i laktacidoza, ponekad sa smrtnim ishodom.

Metabolički parametri: Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije: U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza: Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u ove populacije (vidjeti dio 4.2).

Druge posebne populacije

Osobe s oštećenjem funkcije bubrega: Tenofovirdizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost, pa se preporučuje pomno praćenje funkcije bubrega u svake osobe s oštećenom funkcijom bubrega koja se liječi primanjem lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Bolesnici istovremeno zaraženi HIV/HBV-om ili HCV-om: U ispitivanju GS-01-934, profil nuspojava emtricitabina i tenofovirdizoproksila u ograničenog broja bolesnika zaraženih HIV-om koji su istovremeno bili zaraženi HBV-om (n = 13) ili HCV-om (n = 26) bio je sličan profilu koji je zapažen u bolesnika zaraženih virusom HIV-a bez istovremene druge infekcije. No, kao što se u toj populaciji bolesnika moglo očekivati, porast vrijednosti AST i ALT bio je češći nego u općoj populaciji zaraženoj HIV-om.

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja: U bolesnika zaraženih HBV-om, nakon prekida liječenja hepatitis se mogao klinički i laboratorijski dokazati (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja osoba mora biti pod praćenjem zbog znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8) te mu se, prema potrebi, mora pružiti standardno potporno liječenje.

Hemodijalizom se može ukloniti do 30% doze emtricitabina i približno 10% doze tenofovira. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijek za sistemsku primjenu; antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, kombinacije. ATK oznaka: J05AR03

Mehanizam djelovanja

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovirdizoproksil pretvara se *in vivo* u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata. I emtricitabin i tenofovir imaju aktivnost koja je specifična za humani virus imunodeficijencije (HIV-1 i HIV-2) i virus hepatitisa B. Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin i tenofovir u emtricitabintrifosfat odnosno tenofovirdifosfat. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se i emtricitabin i tenofovir mogu potpuno fosforilirati kada se zajedno kombiniraju u stanicama. Emtricitabintrifosfat i tenofovirdifosfat kompetitivno inhibiraju HIV-1 reverznu transkriptazu, što rezultira prekidom lanca DNK.

I emtricitabintrifosfat i tenofovirdifosfat slabi su inhibitori DNK polimeraza sisavaca, a toksičnost po mitohondrije nije dokazana *in vitro* i *in vivo*.

Antivirusno djelovanje *in vitro*

Sinergističko antivirusno djelovanje zapaženo je pri kombinaciji emtricitabina i tenofovira *in vitro*. Aritivni do sinergistički učinci opaženi su u ispitivanjima kombinacije s inhibitorima proteaze te s nukleozidnim i ne-nukleozidnim analogima inhibitorima reverzne transkriptaze HIV-a.

Rezistencija

In vitro: Rezistencija je bila opažena *in vitro* i u nekih bolesnika zaraženih virusom HIV-1, zbog razvoja mutacije M184V/I uz emtricitabin ili mutacije K65R uz tenofovir. Virusi rezistentni na emtricitabin s mutacijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin. Mutacija K65R može se također izdvojiti s abakavirom ili didanozinom, a rezultira smanjenom osjetljivošću na ove lijekove plus lamivudin, emtricitabin i tenofovir. Tenofovirdizoproksil je potrebno izbjegavati u bolesnika s HIV-1 koji nose mutaciju K65R. Uz to, tenofovirom je izdvojena K70E supstitucija u HIV-1 reverznoj transkriptazi što rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovir. HIV-1 koji je ekspimirao tri ili više mutacija povezanih s analogom timidina (engl. *thymidine-analogue associated mutations*, TAMs), koje su uključivale bilo M41L ili L210W mutaciju reverzne transkriptaze, pokazao je smanjenu osjetljivost na tenofovirdizoproksil.

In vivo – liječenje HIV-1: U otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934) na bolesnicima koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, provedeno je određivanje genotipa na plazmatskim izolatima HIV-1 od svih bolesnika s potvrđenim HIV RNK > 400 kopija/mL u 48., 96. ili 144. tjednu ili u vrijeme prijevremenog prekida uzimanja ispitivanog lijeka. Počevši od 144. tjedna:

- Mutacija M184V/I razvila se u 2/19 (10,5%) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine emtricitabin/tenofovirdizoproksil/efavirenz, te u 10/29 (34,5%) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine lamivudin/zidovudin/efavirenz (p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji uspoređuje skupinu emtricitabin+tenofovirdizoproksil sa skupinom lamivudin/ zidovudin među svim bolesnicima).
- Nijedan analizirani virus nije sadržavao mutaciju K65R ili K70E.
- Genotipska rezistencija na efavirenz, pretežno mutacija K103N, razvila se kod virusa u 13/19 (68%) bolesnika iz skupine emtricitabin/tenofovirdizoproksil/efavirenz te kod virusa u 21/29 (72%) bolesnika u usporednoj skupini.

Klinički podaci

U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934), bolesnici zaraženi s HIV-1 koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili emtricitabin, tenofovirdizoproksil i efavirenz (n=255) po režimu doziranja jedanput na dan, ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina davanu dva puta na dan te efavirenz jedanput na dan (n=254). Bolesnicima u skupini emtricitabin i tenofovirdizoproksil davan je emtricitabin/tenofovirdizoproksil i efavirenz od 96. do 144. tjedna. Na početku su randomizirane skupine imale sličan medijan plazmatske HIV-1 RNK (5,02 i 5,00 log₁₀ kopija/mL) i broj CD4 stanica (233 i 241 stanica/mm³). Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ovom ispitivanju bila je postizanje i održavanje potvrđene HIV-1 RNK koncentracije < 400 kopija/mL tijekom 48 tjedana. Sekundarne su analize djelotvornosti tijekom 144 tjedna uključivale udio bolesnika s HIV-1 RNK koncentracijama < 400 ili < 50 kopija/mL te promjenu broja

CD4 stanica od početne vrijednosti.

Podaci primarne mjere ishoda nakon 48 tjedana pokazali su da je kombinacija emtricitabina, tenofoviridizoproksila i efavirenza imala veću antivirusnu djelotvornost u usporedbi s fiksnom kombinacijom lamivudina i zidovudina s efavirenzom, kako je pokazano u Tablici 4. Podaci sekundarne mjere ishoda nakon 144 tjedna također su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4: Podaci o djelotvornosti u 48. i 144. tjednu ispitivanja GS-01-934 u kojem su emtricitabin, tenofoviridizoproksil i efavirenz davani bolesnicima s HIV-1 infekcijom, koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom

	GS-01-934		GS-01-934	
	Liječenje u trajanju od 48 tjedana		Liječenje u trajanju od 144 tjedna	
	Emtricitabin+ tenofoviridizoproksil +efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz	Emtricitabin+ tenofoviridizoproksil + efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz
HIV-1 RNK < 400 kopija/mL (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-vrijednost	0,002**		0,004**	
% razlike (95%CI)	11% (4% do 19%)		13% (4% do 22%)	
HIV-1 RNK < 50 kopija/mL (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-vrijednost	0,021**		0,082**	
% razlike (95%CI)	9% (2% do 17%)		8% (-1% do 17%)	
Srednja promjena broja CD4 stanica od početne vrijednosti (stanice/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-vrijednost	0,002 ^a		0,089 ^a	
Razlika (95%CI)	32 (9 do 55)		41 (4 do 79)	

* Bolesnicima koji su primali emtricitabin, tenofoviridizoproksil i efavirenz, davan je emtricitabin/tenofoviridizoproksil plus efavirenz od 96. do 144. tjedna.

** p-vrijednost se temeljila na Cochran-Mantel-Haenszelovu testu uslojenom prema početnom broju CD4 stanica

TLOVR = vrijeme do gubitka virološkog odgovora (engl. *Time to Loss of Virologic Response*)

a: Van Elterenov test

U randomiziranom kliničkom ispitivanju (M02-418) 190 odraslih osoba, koje prije nisu primale antiretrovirusnu terapiju, bilo je liječeno jedanput na dan emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom u kombinaciji s lopinavirom/ritonavirovom davanom jedanput ili dvaput na dan. U 48. tjednu je 70% odnosno 64% bolesnika pokazalo HIV-1 RNK < 50 kopija/mL uz režim doziranja lopinavira/ritonavira jedanput odnosno dvaput na dan. Srednje promjene broja CD4 stanica od početne vrijednosti bile su +185 stanica/mm³ odnosno +196 stanica/mm³.

Ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika koji su bili istovremeno zaraženi s HIV-om i HBV-om, navodi na zaključak da liječenje s emtricitabinom ili tenofovirdioproksilom u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji, u cilju kontroliranja infekcije HIV-om, rezultira smanjenjem HBV DNK (smanjenje od 3 log₁₀ odnosno smanjenje od 4 do 5 log₁₀) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene emtricitabin/tenofoviridizoproksila u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja emtricitabin/tenofoviridizoproksila u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju infekcije virusom HIV-1 i za predekspozicijsku profilaksu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioekvivalencija jedne filmom obložene tablete emtricitabin/tenofoviridizoproksila s jednom tvrdom kapsulom emtricitabina od 200 mg i jednom filmom obloženom tabletom tenofoviridizoproksila od 245 mg, utvrđena je nakon primjene jednostruke doze u zdravih ispitanika natašte. Nakon peroralne primjene emtricitabin/tenofoviridizoproksila u zdravih ispitanika, emtricitabin i tenofoviridizoproksil se vrlo brzo apsorbiraju, a tenofoviridizoproksil se pretvara u tenofovir. Maksimalne koncentracije emtricitabina i tenofovira zapažaju se u serumu unutar 0,5 do 3,0 h od doziranja natašte. Uzimanje emtricitabin/tenofoviridizoproksila s hranom rezultiralo je odgodom od približno tri četvrtine sata u postizanju maksimalnih koncentracija tenofovira i porastom vrijednosti AUC i C_{\max} za tenofovir od približno 35% odnosno 15%, kada je lijek uziman s obrokom bogatim mastima ili s laganim obrokom, u usporedbi s uzimanjem natašte. Da bi se optimizirala apsorpcija tenofovira, preporučuje se uzimanje lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s hranom.

Distribucija

Nakon intravenske primjene volumen distribucije emtricitabina i tenofovira bio je približno 1,4 l/kg odnosno 800 mL/kg. Nakon peroralne primjene emtricitabina ili tenofoviridizoproksila, emtricitabin i tenofovir se široko distribuiraju po tijelu. *In vitro* vezanje emtricitabina na humane plazmatske proteine bilo je < 4% i nije ovisilo o koncentraciji u rasponu od 0,02 do 200 µg/mL. *In vitro* proteinsko vezanje tenofovira na proteine plazme ili seruma bilo je manje od 0,7 odnosno 7,2%, u rasponu koncentracija tenofovira od 0,01 do 25 µg/mL.

Biotransformacija

Metabolizam emtricitabina je ograničen. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dijela molekule pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (oko 9% doze), i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (oko 4% doze). *In vitro* ispitivanja pokazala su da ni tenofoviridizoproksil ni tenofovir nisu supstrati za CYP450 enzime. Ni emtricitabin ni tenofovir *in vitro* nisu inhibirali metabolizam lijekova posredovan bilo kojim od glavnih humanih CYP450 izooblika uključenih u biotransformaciju lijekova. Također, emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukuronil transferazu, enzim koji je odgovoran za glukuronidaciju.

Eliminacija

Emtricitabin se prvenstveno izlučuje preko bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz urina (oko 86%) i stolice (oko 14%). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u urinu kao tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 mL/min. Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije emtricitabina je oko 10 sati.

Tenofovir se prvenstveno izlučuje preko bubrega filtracijom i aktivnim tubularnim transportnim sustavom, pri čemu se oko 70-80% doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u urinu nakon intravenske primjene. Pravidni klirens tenofovira je u prosjeku iznosio oko 307 mL/min. Procijenjeno je da je bubrežni klirens oko 210 mL/min, što prelazi brzinu glomerularne filtracije. To ukazuje na činjenicu da je aktivna tubularna sekrecija važan dio eliminacije tenofovira. Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije tenofovira iznosi približno 12 do 18 sati.

Starije osobe

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja emtricitabina ili tenofovira u starijih osoba (starijih od 65 godina).

Spol

Farmakokinetike emtricitabina i tenofovira slične su u bolesnika muškog i ženskog spola.

Etnička pripadnost

Nisu ustanovljene klinički važne razlike u farmakokinetici emtricitabina vezane uz etničku pripadnost. Farmakokinetika tenofovira nije posebno ispitivana u skupinama različite etničke pripadnosti.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička ispitivanja s emtricitabin/tenofovirdizoproksilom nisu provedena u djece i adolescenata (mladih od 18 godina). Farmakokinetika tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže bila je procijenjena u 8 adolescentnih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (u dobi od 12 do < 18 godina) tjelesne težine ≥ 35 kg i u 23 djece zaražene virusom HIV-1 u dobi od 2 do < 12 godina. Izloženost tenofoviru postignuta u ovih pedijatrijskih bolesnika koji su peroralno primali dnevne doze od 245 mg tenofovirdizoproksila ili 6,5 mg/kg tjelesne težine tenofovirdizoproksila do maksimalne doze od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su jedanput dnevno primali doze od 245 mg tenofovirdizoproksila. Farmakokinetička ispitivanja tenofovirdizoproksila nisu provedena u djece mlađe od 2 godine. Općenito, farmakokinetika emtricitabina u dojenčadi, djece i adolescenata (u dobi od 4 mjeseca do 18 godina) slična je onoj opaženoj u odraslih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

Ograničeni farmakokinetički podaci dostupni su za emtricitabin i tenofovir nakon istovremene primjene odvojenih pripravaka ili kao fiksne kombinacije emtricitabin/tenofovirdizoproksil u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Farmakokinetički parametri određeni su uglavnom nakon primjene jednokratnih doza od 200 mg emtricitabina ili 245 mg tenofovirdizoproksila kod ispitanika koji nisu bili zaraženi virusom HIV-a, a imali su različiti stupanj oštećenja funkcije bubrega. Stupanj oštećenja funkcije bubrega definiran je prema početnom klirensu kreatinina (CrCl) (normalna funkcija bubrega kada je CrCl > 80 mL/min; blago oštećenje uz CrCl = 50-79 mL/min; umjereno oštećenje uz CrCl = 30-49 mL/min i teško oštećenje uz CrCl = 10-29 mL/min).

Prosječna je vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti emtricitabinu porasla s 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, na 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ i 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega. Prosječna je vrijednost (%CV) izloženosti tenofoviru porasla s 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom, na 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ i 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega. Očekuje se da će povećani interval između doza emtricitabin/tenofovirdizoproksila rezultirati u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega višim vršnim koncentracijama u plazmi i nižim razinama C_{\min} u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. U ispitanika s bubrežnom bolešću u završnoj fazi (ESRD, *end-stage renal disease*) koji trebaju hemodijalizu, izloženost lijeku između dijaliza znatno se povećala tijekom 72 sata na 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ emtricitabina, a tijekom 48 sati na 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ tenofovira.

Provedeno je malo kliničko ispitivanje da bi se procijenila sigurnost primjene, antivirusno djelovanje i farmakokinetika tenofovirdizoproksila u kombinaciji s emtricitabinom u bolesnika koji su zaraženi HIV-om i imaju oštećenje funkcije bubrega. Podskupina bolesnika s početnim klirensom kreatinina između 50 i 60 mL/min, koji su primali dozu jedanput na dan, imala je 2-4 puta povećanu izloženost tenofoviru i pogoršanje funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika emtricitabin/tenofovirdizoproksila nije ispitana u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u ispitanika koji nisu zaraženi virusom HBV-a, a koji imaju različiti stupanj hepatičke insuficijencije. Općenito je farmakokinetika emtricitabina u osoba zaraženih virusom HBV-a bila slična farmakokinetici u zdravih ispitanika i u HIV-om zaraženih bolesnika.

Jednokratna doza tenofovirdizoproksila od 245 mg dana je ispitanicima bez infekcije HIV-om, koji su imali različiti stupanj oštećenja funkcije jetre definiran prema klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT). Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmijenila u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da u tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu. U normalnih ispitanika prosječne

vrijednosti (%CV) C_{\max} i $AUC_{0-\infty}$ tenofovira bile su 223 (34,8%) ng/mL odnosno 2050 (50,8%) ng•h/mL, u usporedbi s 289 (46,0%) ng/mL i 2310 (43,5%) ng•h/mL u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, te 305 (24,8%) ng/mL i 2740 (44,0%) ng•h/mL u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Emtricitabin: Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Tenofovirdizoproksil: Neklinička ispitivanja sigurnosne farmakologije tenofovirdizoproksila ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na štakorima, psima i majmunima pri razinama izloženosti višim ili jednakim kliničkim razinama izloženosti te s mogućim značajem za kliničku upotrebu, uključuju toksičnost za bubrege i kosti i smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnosticirana je kao osteomalacija (u majmuna) i sniženi BMD (u štakora i pasa). U mladih odraslih štakora i pasa toksičnost za kosti pokazala se pri izloženosti dozi ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženim majmunima pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 40 puta veća izloženost nego u bolesnika). Nalazi dobiveni ispitivanjima na štakorima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata, koje je bilo povezano s djelatnom tvari, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustoće kostiju.

Ispitivanja genotoksičnosti dala su pozitivne rezultate u *in vitro* testu mišjeg limfoma, nepouzdanu rezultate u jednom soju upotrijebljenom u Amesovom testu i slabo pozitivne rezultate UDS testa (UDS, *unscheduled DNA synthesis*; test neplanirane DNK sinteze) na primarnim hepatocitima štakora. Međutim, rezultati su bili negativni u mikronukleus testu *in vivo* na koštanoj srži miša.

Ispitivanja kancerogenosti peroralne primjene u štakora i miševa pokazala su tek nisku incidenciju duodenalnih tumora, pri izuzetno visokoj dozi u miševa. Ti tumori vjerojatno nisu relevantni za ljude. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil je smanjio indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnom i postnatalnom ispitivanju toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

Kombinacija emtricitabina i tenofovirdizoproksila: Ispitivanja genotoksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od jednog mjeseca ili manje s kombinacijom tih dvaju sastojaka nisu ustanovila egzacerbaciju toksikoloških učinaka u usporedbi s ispitivanjima provedenim sa svakom komponentom lijeka odvojeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

prethodno geliran škrob
umrežena karmelozanatrij
laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
natrijev stearilfumarat
stearatna kiselina

Film ovojnica

hipromeloza 5 cP
titanijev dioksid (E171)
makrogol
boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja boce: 1 mjesec.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blisteri

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od svjetlosti i vlage.

HDPE boca

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri

OPA/Al/PE+DES/ - Aluminijski blisteri.

Veličine pakiranja: 28 i 84 filmom obložene tablete.

HDPE boca

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem koji sadrži sredstvo za sušenje (silikagel).

Veličine pakiranja: 30 filmom obloženih tableta (1 x 30) i 90 filmom obloženih tableta (3 x 30).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Blisteri

28 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1182/001

84 filmom obložene tablete: EU/1/17/1182/003

Boca

30 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmom obloženih tableta: EU/1/17/1182/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurati će da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati/primjenjivati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u odraslih bolesnika dobiju edukacijski paket za liječnike koji sadrži sažetak opisa svojstava lijeka i odgovarajuće edukacijske brošure, kako je detaljno opisano niže:

- Edukacijska brošura o HIV-u i renalnoj funkciji

Edukacijska brošura o HIV-u i renalnoj funkciji treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- da u bolesnika zaraženih HIV-om postoji povećan rizik od bolesti bubrega povezan s lijekovima koji sadrže tenofovirdizoproksil, kao što je Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- da se Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. treba primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega samo ako se smatra da su moguće koristi veće od mogućih rizika
- da treba izbjegavati primjenu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kod istovremene ili nedavne primjene nefrotoksičnih lijekova. Ako se Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. primjenjuje s nefrotoksičnim lijekovima, potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega prema preporučenom rasporedu.
- da je u bolesnika potrebno odrediti početnu funkciju bubrega prije započinjanja terapije lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- važnost redovitog praćenja funkcije bubrega tijekom terapije lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- preporučeni raspored praćenja funkcije bubrega s obzirom na prisutnost ili odsutnost dodatnih čimbenika rizika za oštećenje funkcije bubrega
- upute za uporabu kliznog ravnala za izračun klirensa kreatinina

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA/za blistere i boce****1. NAZIV LIJEKA**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmom obložene tablete

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (što odgovara 300,7 mg tenofovirdizoproksilsukcinata ili 136 mg tenofovira).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također laktozu hidrat.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

za blistere:

28 filmom obloženih tableta

84 filmom obložene tablete

za bocu:

30 filmom obloženih tableta

90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

za bocu

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja boce: 1 mjesec.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

za blistere

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od svjetlosti i vlage.

za bocu

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

za blister:

28 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1182/001

84 filmom obložene tablete: EU/1/17/1182/003

za bocu:

30 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmom obloženih tableta: EU/1/17/1182/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**BLISTER (OPA/Al/PE+DES–Al FOLIJA)****1. NAZIV LIJEKA**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmom obložene tablete

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

1. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

1. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA ZA BOCU****1. NAZIV LIJEKA**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmom obložene tablete

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (što odgovara 300,7 mg tenofovirdizoproksilsukcinata ili 136 mg tenofovira).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također laktozu hidrat.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja boce: 1 mjesec.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmom obložene tablete emtricitabin/tenofovirdizoproksil (Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Kako uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i za što se koristi

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sadržava dvije djelatne tvari, *emtricitabin* i *tenofovirdizoproksil*. Obje su djelatne tvari *antiretrovirusni* lijekovi koji se upotrebljavaju za liječenje infekcije virusom HIV-a. Emtricitabin je *nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze*, a tenofovir je *nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze*. No, obje su tvari općenito poznate kao nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (engl. NRTIs), a djeluju tako da ometaju normalan rad enzima (reverzne transkriptaze) koji je ključan za reprodukciju virusa.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se primjenjuje za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1)** u odraslih u dobi od 18 godina i više.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se uvijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se može primjenjivati umjesto emtricitabina i tenofovirdizoproksila koji se primjenjuju zasebno u tim istim dozama.

Osobe koje su HIV-pozitivne i dalje mogu prenijeti HIV drugima dok uzimaju ovaj lijek, iako učinkovita antiretrovirusna terapija smanjuje taj rizik. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

Ovaj lijek neće izliječiti infekciju virusom HIV-a. Dok uzimate lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., i dalje možete razviti infekcije ili druge bolesti povezane s infekcijom virusom HIV-a.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Nemojte uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ako ste alergični na emtricitabin, tenofovir, tenofovirdizoproksilsukcinat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

→ **Ako se ovo odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite liječnika.**

Upozorenja i mjere opreza

Dok uzimate lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. za liječenje HIV-a:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. može utjecati na bubrege.** Prije početka i tijekom liječenja, liječnik će možda zatražiti krvne pretrage kako bi se izmjerila funkcija bubrega. Obavijestite liječnika ako ste imali bolest bubrega ili ako su pretrage pokazale tegobe s bubrežima. Ako imate tegobe s bubrežima, liječnik Vam može savjetovati da prestanete uzimati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ili, ako već imate HIV, da rjeđe uzimate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Ne preporučuje se uzimanje lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ako imate tešku bolest bubrega ili ste na dijalizi.

Tegobe s kostima (koje ponekad dovode do prijeloma) mogu se također pojaviti zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića (vidjeti dio 4, *Moguće nuspojave*).

- **Ako ste imali bolest jetre, uključujući hepatitis, razgovarajte s liječnikom.** Bolesnici zaraženi HIV-om koji imaju i bolest jetre (uključujući kronični hepatitis B ili C), koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih komplikacija. Ako imate hepatitis B ili C, Vaš će liječnik pažljivo razmotriti najbolji režim liječenja za Vas.
- Prije nego što počnete uzimati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., **morate znati jeste li zaraženi virusom hepatitisa B (HBV).** Ako imate HBV, postoji ozbiljan rizik od tegoba s jetrom kada prestanete uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., bez obzira na to imate li i HIV. Važno je da ne prestanete uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bez prethodnog razgovora s liječnikom; pogledajte dio 3, *Nemojte prestati uzimati Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Krka*.
- **Ako ste stariji od 65 godina, razgovarajte s liječnikom.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nije ispitan u bolesnika starijih od 65 godina.
- **Ako ne podnosite laktozu, razgovarajte s liječnikom** (pogledajte niže u ovom dijelu, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sadrži laktozu).

Djeca i adolescenti

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Nemojte uzimati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ako već uzimate druge lijekove koji sadrže sastojke lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin i tenofovirdizoproksil) ili bilo koje druge antivirusne lijekove koji sadrže tenofoviralafenamid, lamivudin ili adefovirdipivoksil.

Uzimanje lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s drugim lijekovima koji Vam mogu oštetiti bubrege: posebno je važno da liječnika obavijestite ako uzimate neki od tih lijekova, koji uključuju:

- aminoglikozide (za bakterijsku infekciju)
- amfotericin B (za gljivičnu infekciju)
- foskarnet (za virusnu infekciju)
- ganciklovir (za virusnu infekciju)
- pentamidin (za infekcije)
- vankomicin (za bakterijsku infekciju)
- interleukin-2 (za liječenje raka)

- cidofovir (za virusnu infekciju)
- nesteroidne antiinflatatorne (protuupalne) lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)

Ako uzimate druge antivirusne lijekove koji se nazivaju inhibitori proteaze za liječenje HIV-a, Vaš liječnik može naručiti pretrage krvi kako bi pažljivo nadzirao Vašu funkciju bubrega.

Također je važno da liječnika obavijestite ako uzimate ledipasvir/sofosbuvir za liječenje infekcije hepatitisom C.

Uzimanje lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s drugim lijekovima koji sadrže didanozin (za liječenje infekcije virusom HIV-a): Uzimanjem lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s drugim antivirusnim lijekovima koji sadrže didanozin može Vam se povećati razina didanozina u krvi i smanjiti broj CD4 stanica. U rijetkim su slučajevima zabilježene upala gušterače i laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi), koje katkada uzrokuju smrt, kada su se zajedno uzimali lijekovi koji sadržavaju tenofovirdizoproksil i didanozin. Vaš će liječnik pažljivo razmotriti hoće li Vas liječiti kombinacijama tenofovira i didanozina.

→ **Obavijestite svog liječnika** ako uzimate bilo koje od tih lijekova. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s hranom i pićem

- Kad god je to moguće, lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. treba uzimati s hranom.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Iako postoje ograničeni klinički podaci o uporabi emtricitabin/tenofovirdizoproksila u trudnica, lijek se obično ne primjenjuje osim ako to nije apsolutno potrebno.
- Ako ste žena koja bi tijekom liječenja lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mogla zanijeti, morate koristiti neku učinkovitu metodu kontracepcije kako biste spriječili trudnoću.
- Ako ostanete trudni ili planirate trudnoću, posavjetujte se s liječnikom o potencijalnim koristima i rizicima liječenja lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. po Vas i dijete.

Ako ste lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. uzimali tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj Vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

- **Nemojte dojeti tijekom liječenja lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..** Djelatne tvari iz ovoga lijeka prelaze u majčino mlijeko.
- Ako ste žena zaražena virusom HIV-a, preporučuje se da ne dojite kako bi se izbjegla mogućnost da virus u majčinom mlijeku prijeđe na dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. imate omaglicu, **nemojte upravljati vozilom** niti raditi s

alatima ili strojevima.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, posavjetujte se s liječnikom prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola (23 mg) natrija po jednoj dozi, tj. u osnovi ne sadrži natrij.

3. Kako uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- **Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik.** Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je:

- **Odrasli:** jedna tableta svaki dan. Kad god je to moguće, lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. treba uzimati s hranom.

Ako teško gutate, tabletu možete smrviti vrhom žlice. Prašak onda pomiješajte s oko 100 ml (pola čaše) vode, soka od naranče ili soka od grožđa, pa odmah popijte.

- **Uvijek uzimajte onu dozu koju Vam je preporučio liječnik.** To je zato da budete sigurni da je lijek koji uzimate potpuno djelotvoran te da smanjite rizik od razvoja otpornosti na liječenje. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.
- Vaš liječnik će Vam propisati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Molimo da pročitate upute o lijeku drugih antiretrovirusnih lijekova radi smjernica o načinu uzimanja tih lijekova.

Obratite se liječniku u slučaju bilo kakvih pitanja o tome kako spriječiti dobivanje HIV-a ili spriječiti prijenos HIV-a drugim osobama.

Ako uzmete više Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete veću dozu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. od preporučene, obratite se svom liječniku ili najbližoj hitnoj službi. Ponesite sa sobom bocu s tabletama, tako da možete lakše opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

- **Ako ste to primijetili prije nego je proteklo 12 sati** od vremena kada obično uzimate lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., uzmite dozu čim prije, po mogućnosti s hranom. Potom sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- **Ako ste to primijetili nakon 12 ili više sati** od vremena kada obično uzimate lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., zaboravite na propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu, po mogućnosti s hranom, u uobičajeno vrijeme.

Ako ste povraćali u razmaku manjem od 1 sata nakon što ste uzeli lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., uzmite drugu tabletu. Drugu tabletu ne trebate uzimati ako ste povraćali nakon što je prošlo više od 1 sata po uzimanju lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

Ako prestanete uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- Prestanak uzimanja tableta može smanjiti učinkovitost terapije protiv HIV-a koju Vam je preporučio liječnik.

→ **Nemojte prestati uzimati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bez da ste se obratili liječniku.**

- **Ako imate i hepatitis B**, naročito je važno da se ne prestanete liječiti lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Možda ćete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja raditi krvne pretrage. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa, koje može biti životno ugrožavajuće.

→ **Odmah obavijestite liječnika** o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave:

- **Laktacidoza** (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi) je rijetka ali životno ugrožavajuća nuspojava. Laktacidoza češće nastaje u žena, osobito ako imaju prekomjernu tjelesnu težinu, i u osoba s bolešću jetre. Sljedeći simptomi mogu biti znakovi laktacidoze:
 - duboko, ubrzano disanje
 - omamljenost
 - mučnina, povraćanje
 - bol u želucu

→ **Ako mislite da možda imate laktacidozu, odmah potražite liječničku pomoć.**

- **Bilo koji znak upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom infekcijom virusa HIV-a (SIDA) i oportunističkim infekcijama u povijesti bolesti (infekcije koje nastaju u osoba sa slabim imunološkim sustavom) mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija ubrzo nakon početka liječenja lijekovima protiv HIV-a. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma, zbog čega je tijelo sposobno boriti se protiv infekcija koje mogu biti prisutne bez vidljivih simptoma.
- **Autoimuni poremećaji**, kod kojih imunološki sustav napada zdravo tkivo u organizmu, također se mogu pojaviti nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje infekcije virusom HIV-a. Autoimuni poremećaji mogu nastati mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Pazite na sve simptome infekcije ili druge simptome kao što su:
 - mišićna slabost
 - slabost koja počinje u šakama i stopalima i napreduje prema trupu
 - osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost

→ **Ako primijetite ove simptome ili bilo koji simptom upale ili infekcije, odmah potražite liječničku pomoć.**

Moguće nuspojave:

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev, povraćanje, mučnina
- omaglica, glavobolja
- osip
- osjećaj slabosti

Pretrage također mogu pokazati:

- smanjenu razinu fosfata u krvi
- povišenu kreatin kinazu

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol, bol u želucu
- poteškoće sa spavanjem, abnormalni snovi
- problemi s probavom koji dovode do nelagode nakon obroka, osjećaj napuhnutosti, flatulencija (vjetrovi)
- osipi (uključujući crvene točkice ili mrlje, katkada s pojavom mjehurića i oticanjem kože), koji mogu biti alergijske reakcije, svrbež, promjene boje kože, uključujući tamnjenje dijelova kože
- druge alergijske reakcije, kao što su piskanje pri disanju, oticanje ili osjećaj omaglice

Pretrage mogu također pokazati:

- nizak broj bijelih krvnih stanica (zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica možete postati skloniji infekcijama)
- povišene trigliceride (masne kiseline), bilirubin (žučna boja) ili šećer u krvi
- tegobe s jetrom ili gušteračom

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u trbuhu prouzročena upalom gušterače
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- propadanje mišića, bolovi u mišićima ili slabost mišića, koji mogu nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića

Pretrage mogu također pokazati:

- smanjenu razinu kalija u krvi
- povišenu razinu kreatinina u krvi
- promjene mokraće

Rijetke nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- laktacidoza (pogledajte Moguće ozbiljne nuspojave)
- masna jetra
- žuta boja kože ili očiju, svrbež ili bol u trbuhu prouzročena upalom jetre
- upala bubrega, mokrenje velikih količina mokraće i osjećaj žeđi, zatajenje bubrega, oštećenje stanica bubrežnih kanalića
- omekšavanje kostiju (uz bol u kostima i ponekad s posljedičnim prijelomima)
- bol u leđima prouzročen tegobama s bubrežima

Oštećenje stanica bubrežnih kanalića može biti povezano s propadanjem mišića, omekšavanjem kosti (uz bol u kostima i ponekad posljedičnim prijelomima), bolom u mišićima, mišićnom slabošću i sniženjem razine kalija ili fosfata u krvi.

→ **Ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava ili ako neka nuspojava postane ozbiljna**, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata.

- **Tegobe s kostima.** U nekih se bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju kao što je emtricitabin/tenofovir dizoproksil može razviti koštana bolest koja se naziva osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom dovoda krvi u kost). Dugotrajno uzimanje ove vrste lijeka, uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jako oslabljen imunološki sustav i prekomjerna tjelesna težina mogu biti neki od mnogobrojnih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su:
 - ukočenost zglobova
 - bol u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu)
 - otežana pokretljivost.

→ **Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, obratite se liječniku.**

Tijekom liječenja HIV-a može doći do povećanja tjelesne težine i povišenja razine lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanjem zdravstvenog stanja i stila života, a u slučaju lipida u krvi ponekad sa samim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će Vam provesti pretrage na ove promjene.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Blisteri

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Boca

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja boce: 1 mjesec.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sadrži

- Djelatne tvari su emtricitabin i tenofovir dizoproksil.
Jedna tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovir dizoproksila (što odgovara 300,7 mg tenofovir dizoproksil sukcinata ili 136 mg tenofovira).
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: prethodno geliran škrob, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, natrijev stearilfumarat, stearatna kiselina.

Film ovojnica: hipromeloza 5 cP, titanijev dioksid (E171), makrogol, boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132). Vidjeti dio 2 "Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sadrži laktozu".

Kako Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. izgleda i sadržaj pakiranja

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmom obložene tablete (tablete) su plave, ovalne, bikonveksne tablete, veličine 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je dostupan u kartonskim kutijama s 28 i 84 filmom obložene tablete u blisterima.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je dostupan također u bocama s 30 tableta, s plastičnim zatvaračem koji sadrži sredstvo za sušenje, a koje pomaže zaštititi tablete. Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: vanjska kutija sadrži 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

Polska

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)203 751 1888

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.