

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

200 mg emtricitabin (emtricitabinum) és 245 mg tenofovir-dizoproxil (tenofovirum disoproxilum) (ami 300,7 mg tenofovir-dizoproxil-szukcinátnak vagy 136 mg tenofovirnak felel meg) filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

80 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta).

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmtabletta kék, ovális, mindkét oldalán domború, 20 mm × 10 mm méretű tabletták.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. HIV-1 fertőzött felnőttek kezelésére javallott, antiretrovirális kombinált terápia részeként alkalmazva (lásd 5.1 pont).

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A terápiát HIV-fertőzés kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni.

#### Adagolás

*Felnőttek:* Naponta egyszer egy tabletták.

Arra az esetre, ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. egyik összetevőjének elhagyása vagy annak adagjának módosítása válik szükségessé, a HIV-1 fertőzés kezelésére rendelkezésre állnak olyan készítmények, amelyek az emtricitabint illetve a tenofovir-dizoproxilt külön-külön tartalmazzák. Kérjük kövesse az említett gyógyszerek alkalmazási előírását.

Ha a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül kimarad az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. egyik adagja, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t a lehető leghamarabb be kell venni, és folytatni kell a szokásos adagolást. Ha több mint 12 óra telt el az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. adag kihagyása óta, és már majdnem elérkezett a következő adag bevételének ideje, akkor nem kell bevenni a kihagyott adagot, hanem folytatni kell a szokásos adagolást.

Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bevételét követő 1 órán belül hányás jelentkezik, be kell venni egy másik tablettát. Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bevétele után több mint 1 órával jelentkezik hányás, akkor nem szükséges második adagot bevenni.

#### Speciális populációk

*Idősek:* Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

*Vesekárosodás:* Az emtricitabin és a tenofovir a vesén keresztül választódik ki, és a veseműködési zavarban szenvedő személyeknél megnő az emtricitabin- és tenofovir-expozíció (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t csak olyan személyeknél szabad alkalmazni, akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) < 80 ml/perc, ha a lehetséges előnyök feltehetően meghaladják a lehetséges kockázatokat. Lásd 1. táblázat.

**1. táblázat: Adagolási javaslatok vesekárosodásban szenvedő személyeknél**

	<b>A HIV-1 fertőzés kezelése</b>
Enyhe vesekárosodás (CrCl 50-80 ml/perc)	Klinikai vizsgálatok korlátozott adatai az emtricitabin/tenofovir-disoproxil napi egyszeri adagolását támasztják alá (lásd 4.4 pont).
Középsúlyos vesekárosodás (CrCl 30-49 ml/perc)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 48 óránkénti alkalmazása javasolt az emtricitabin és a tenofovir-disoproxil egy dózis farmakokinetikai adatainak modellezése alapján a nem HIV fertőzött, különböző súlyosságú vesekárosodásban szenvedő személyeknél (lásd 4.4 pont).
Súlyos vesekárosodás (CrCl <30 ml/perc) és hemodializált betegek	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nem javasolt, mivel a kombinált tablettával a megfelelő dóziscsökkentés nem érhető el.

*Májkárosodás:* Májkárosodásban szenvedő betegeknek dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők:* Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták (lásd 5.2 pont).

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t lehetőleg étkezés közben kell bevenni.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tablettát körülbelül 100 ml vízben, narancslében vagy szőlőlében elkeverhető, majd azonnal bevehető.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Általános

*A HIV terjedése:* Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

#### Mutációt hordozó HIV-1-fertőzésben szenvedő betegek

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. alkalmazása kerülendő olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeknél, akiknél K65R mutációt hordozó HIV-1 jelent meg (lásd 5.1 pont).

#### Hepatitis B vagy C vírusfertőzésben szenvedő betegek

Azokat az egyidejű HIV-1 és krónikus hepatitis B vagy C vírusfertőzésben szenvedő betegeket, akik antiretrovirális kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetetik a súlyos, esetenként végzetes kimenetelű hepatikus mellékhatások. A hepatitis B vírussal (HBV) vagy hepatitis C vírussal (HCV) és HIV-vel egyaránt fertőzött betegek HIV fertőzésének kezelésekor az orvos kövesse a HIV kezelésére vonatkozó, aktuális irányelveket.

Egyidejű hepatitis B és C elleni antivirális kezelés alkalmazása esetén kérjük, olvassa el az adott gyógyszerek Alkalmazási előírásait. Lásd még a *Ledipasvir és sofosbuvir együttes alkalmazása* című részt alább.

A tenofovir (-disoproxil) javasolt a HBV kezelésére, és az emtricitabin farmakodinámiás vizsgálatokban hatásosnak bizonyult a HBV ellen, de kifejezetten az emtricitabin/tenofovir-disoproxil biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelés befejezése a HBV-vel fertőzött betegek hepatitisének súlyos, akut exacerbációjával járhat. A HBV-vel fertőzött betegek állapotát az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelés befejezése után több hónapon át szorosan figyelemmel kell kísérni klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével. Ha szükséges, indokolt a hepatitis B kezelés újrakezdése. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegeknél nem javasolt a kezelés megszakítása, mivel a hepatitis kezelést követő exacerbációja hepaticus decompensációhoz vezethet.

#### Májbetegség

Az emtricitabin/tenofovir-disoproxil biztonságosságát és hatásosságát jelentős májműködési zavarban szenvedő betegeknél nem igazolták. A tenofovir farmakokinetikáját vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél és dózismódosítás nem szükséges. Az emtricitabin farmakokinetikáját nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel az emtricitabin metabolizmusa a májban minimális, és elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a májkárosodásban szenvedő betegeknél valószínűleg nincs szükség az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dózisának módosítására (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A HIV-1 fertőzött és már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési zavarok a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy*, CART) ideje alatt, ezért állapotukat a szokásos gyakorlat szerint figyelemmel kell kísérni. Ha az ilyen betegeknél a májbetegség súlyosbodása igazolódik, a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő.

#### A vesére gyakorolt hatások

Az emtricitabin és tenofovir glomeruláris filtráció és aktív tubuláris szekréció révén elsősorban a veséken keresztül választódik ki. A tenofovir-disoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatininszintről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

A HIV-1 fertőzés kezeléseként adott Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelés megkezdése előtt minden személynél javasolt a kreatinin-clearance kiszámítása.

A vesebetegségek szempontjából nem veszélyeztetett személyeknél a veseműködés (kreatinin-clearance és szérum foszfátszint) monitorozása kettő-négy hét kezelés után, három hónap kezelés után, majd három-hathavonta javasolt.

Vesebetegségek szempontjából veszélyeztetett személyeknél a veseműködés gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Lásd még a Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazása című részt alább.

Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-val kezelt beteg szérum foszfátszintje  $< 1,5$  mg/dl ( $0,48$  mmol/l), vagy ha a kreatinin-clearance  $< 50$  ml/perc, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vér káliumszintjének, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximalis tubulopathia). Olyan betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance értéke  $< 50$  ml/perc-re, vagy a szérum foszfátszintje  $< 1,0$  mg/dl-re ( $0,32$  mmol/l) csökken, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelés megszakítása megfontolandó. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Az emtricitabin/tenofovir-disoproxil renális biztonságosságának tekintetében csak nagyon korlátozott mértékű vizsgálatokat végeztek HIV-1-fertőzésben szenvedő, csökkent veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance  $< 80$  ml/perc). A dózisintervallum módosítása ajánlott olyan HIV-1 fertőzött betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e  $30-49$  ml/perc között van (lásd 4.2 pont). A klinikai vizsgálatok korlátozott adatai arra utalnak, hogy az elnyújtott dózisintervallum nem optimális, fokozott toxicitást, és esetleg nem megfelelő választ eredményezhet. Emellett egy kisebb klinikai vizsgálatban, a betegeknél abban az alcsoportjában, ahol a kreatinin-clearance  $50$  és  $60$  ml/perc között volt, és akik emtricitabinnel kombinációban  $24$  óránként tenofovir-disoproxilt kaptak,  $2-4$ -szeresére növekedett a tenofovir-expozíció, és romlott a vesefunkció (lásd 5.2 pont). Ezért azoknál az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-val kezelt betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance  $< 60$  ml/perc, az előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni, és a veseműködést szorosan ellenőrizni kell. Emellett a kezelésre adott klinikai választ szorosan ellenőrizni kell azoknál a betegeknél, akik az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t elnyújtott dózisintervallumban kapják.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $< 30$  ml/perc) szenvedő és hemodialízisre szoruló betegek esetén, mert a megfelelő dóziscsökkentés a kombinált tablettával nem valósítható meg (lásd 4.2 és 5.2 pont).

### Csontra gyakorolt hatások

A csontrendellenességek (amelyek ritkán csonttöréshez vezetnek) a vese proximalis tubulopathiájával hozhatók összefüggésbe (lásd 4.8 pont). Amennyiben csontrendellenességek gyanúja merül fel, megfelelő szakorvoshoz kell fordulni.

Egy  $144$  hetes, kontrollos klinikai vizsgálatban, amelyet korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült betegeknél végeztek, a tenofovir-disoproxilt sztavudinnal hasonlították össze, ahol mindkét készítményt lamivudinnal és efavirenzzel kombinálták. Mindkét kezelési csoportban a csípő és a gerinc csontsűrűségének (*bone mineral density* – BMD) kismértékű csökkenését figyelték meg. A gerinc csontsűrűségének csökkenése, illetve a csont biomarkerek kezdeti értékeihez viszonyított változásai a  $144$ . héten szignifikánsan nagyobbak voltak a tenofovir-disoproxillal kezelt csoportban. A csípő csontsűrűségének csökkenése ebben a csoportban a  $96$ . hétig szignifikánsan nagyobb mértékű volt. A  $144$  hét során azonban a csonttörés veszélye nem bizonyult nagyobbak, és nem tapasztaltak klinikailag releváns csontrendellenességeket.

Más (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a csontsűrűség legkifejezettebb csökkenését a megerősített hatású proteáz-inhibitor tartalmazó kezelés részeként tenofovir-disoproxillal kezelt betegeknél tapasztalták. Azoknál az osteoporosisban szenvedő betegeknél, akiknél magas a törések kockázata, megfontolandó más kezelési sémák alkalmazása.

### Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség megfékezésével és az életmóddal. A

lipidekre vonatkozóan egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatását illetően, míg a testtömeg-növekedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

#### Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

#### Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

#### Opportunista fertőzések

HIV-1 fertőzött és Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelésben vagy más antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél továbbra is kialakulhatnak opportunistá fertőzések vagy a HIV-fertőzés más szövődményei, ezért a betegeket a HIV-hez társuló betegségek kezelésében gyakorlott orvosnak, szoros orvosi megfigyelés alatt kell tartania.

#### Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

#### Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazása

Kerülendő az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt, vagy közvetlenül ezek után történő alkalmazása (lásd 4.5 pont). Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. és a nephrotoxicus hatóanyag egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciót hetente ellenőrizni kell.

Tenofovir-disoproxilal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, HIV-1 fertőzött betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be nagy dózisú vagy többféle nem

szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t NSAID-dal együtt alkalmazzák.

A tenofovir-disoproxilt ritonavirrel vagy kobicisztáttal, mint farmakokinetikai hatásfokozóval kiegészített proteáz-inhibitorral, kombinációban kapó, HIV-1 fertőzött betegeknél a vesekárosodás magasabb kockázatáról számoltak be. Ezeknél a betegeknél a vesefunkció szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont). A veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, HIV-1 fertőzött betegeknél a tenofovir-disoproxilnak egy farmakokinetikai hatásfokozóval kiegészített proteáz-inhibitorral együtt történő alkalmazását gondosan értékelni kell.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t nem szabad együtt adni más, emtricitabint, tenofovir-disoproxilt), tenofovir-alafenamidet vagy egyéb citidin analógokat, például lamivudint tartalmazó gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont). Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t nem szabad együtt adni adefovir-dipivoxillal.

#### *Ledipasvir és sofosbuvir együttes alkalmazása*

A tenofovir-disoproxil és ledipasvir/szofosbuvir egyidejű alkalmazásánál kimutatták a tenofovir plazmakoncentrációjának növekedését, különösen olyankor, amikor tenofovir-disoproxilt és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozót (ritonavirt vagy kobicisztátot) tartalmazó HIV kezeléssel alkalmazták egyidejűleg.

A tenofovir-disoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofosbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. Figyelembe kell venni az egyidejű alkalmazásához társuló kockázatokat és előnyöket, különösen a veseműködési zavar szempontjából fokozott kockázatú betegek esetében. A ledipasvir/szofosbuvir kezelést és egyidejűleg tenofovir-disoproxilt, valamint egy megerősített hatású HIV proteáz inhibitor kapó betegeknél monitorozni kell a tenofovir-disoproxillal összefüggő mellékhatásokat.

#### *Tenofovir-disoproxil és a didanozin együttes alkalmazása:*

Az együttes alkalmazás nem ajánlott, mivel az a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os növekedéséhez vezet, ami fokozhatja a didanozinnal összefüggő mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont). Ritkán pancreatitist és laktát-acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-disoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, amelyet intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozinszint okozhatott. A csökkentett, 250 mg-os dózisú didanozin és a tenofovir-disoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor, számos vizsgált kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.

#### Hármas nukleozid terápia

Korai stádiumban jelentkező, nagyarányú virológiai hatástalanságról és rezisztencia kialakulásáról számoltak be HIV-1 fertőzött betegeknél, amikor a tenofovir-disoproxilt lamivudinnal és abakavirral, illetve lamivudinnal és didanozinnal kombinálva adták, naponta egyszer. A lamivudin és az emtricitabin nagy szerkezeti hasonlóságot, valamint farmakokinetikai és farmakodinámiai hasonlóságot mutat. Éppen ezért ugyanaz a probléma jelentkezhet, ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t egy harmadik nukleozid analóggal együtt alkalmazzák.

#### Idősek

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t 65 év feletti személyeknél nem vizsgálták. 65 év feletti személyeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent veseműködés, ezért az idősebb embereknél az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

#### Segédanyagok

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. laktóz-monohidráatot tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmaz, az ezeknél az egyes összetevőknél megfigyelt bármilyen interakció az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mellett is előfordulhat. Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az együtt alkalmazott emtricitabin és tenofovir egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikája nem változott meg ahhoz képest, amikor a két gyógyszert külön-külön adagolták.

Farmakokinetikai kölcsönhatásokat vizsgáló *in vitro* és klinikai vizsgálatok szerint kicsi a valószínűsége, hogy az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil, illetve más gyógyszerek között a CYP450 által mediált gyógyszerkölsönhatások alakuljanak ki.

##### Egyidejű alkalmazás nem javasolt

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t nem szabad együtt adni más, olyan gyógyszerekkel, amelyek emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidet vagy más citidin-analógokat, például lamivudint (lásd 4.4 pont) tartalmaznak. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t nem szabad együtt adni adefovir-dipivoxillal.

*Didanozin:* Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 2. táblázat).

*Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek:* Mivel az emtricitabin és a tenofovir elsősorban a veséken keresztül ürül a szervezetből, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. együttes adása a veseműködést csökkentő vagy az aktív tubuláris szekrécióért versengő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), az emtricitabin, a tenofovir és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedését okozhatja.

Kerülendő az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Egyebek között ide tartoznak az aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a ganciklovir, a pentamidin, a vankomicin, a cidofovir vagy az interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

##### Egyéb interakciók

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil, illetve egyéb gyógyszerek között fellépő interakciók az alábbi, 2. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi; a napi kétszeri adagot „b.i.d.” és a napi egyszeri adagot „q.d.” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90%-os konfidencia-intervallum zárójelben került feltüntetésre.

#### 2. táblázat: Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> , és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<b>FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK</b>		



Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
<b>Antiretrovirális készítmények</b>		
<b>Proteáz inhibitorok</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir-disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 – ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 – ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 – ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir-disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir-disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 – ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 – ↑ 66)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
<b>NRTI-k</b>		

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Didanozin/Tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os emelkedéséhez vezet, mely növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható mellékhatások veszélyét. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazásakor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozin-szint miatt jön létre. A HIV-1 fertőzés kezelése során a csökkentett, 250 mg-os dózisú didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazásakor, számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Didanozin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Lamivudin/tenofovir-dizoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% – ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 – ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 – ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 – ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudin és Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nem adható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).
Efavirenz/tenofovir-dizoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 – ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 – ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 – ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 – ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Az efavirenz dózisének módosítása nem szükséges.
<b>FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK</b>		
<b>Hepatitisz B vírus (HBV) elleni antivirális gyógyszerek</b>		

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Adefovir-dipivoxil/tenofovir-dizoproxil	Adefovir-dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 – ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 – ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 – ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 – ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefovir-dipivoxil és Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nem adható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).
<b>Hepatitis C vírus (HCV) elleni antivirális szerek</b>		
Ledipasvir/Szofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 – ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54 – ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (↑ 91 – ↑ 150)  Szofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 34 – ↑ 49)  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 45 – ↑ 84)  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45% (↑ 27 – ↑ 64)  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47% (↑ 37 – ↑ 58) C <sub>min</sub> : ↑ 47% (↑ 38 – ↑ 57)	A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofosbuvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofosbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.  A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).
Ledipasvir/Szofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofosbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
(200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 – ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 – ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 – ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 – ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 – ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49 – ↑ 70)</p>	<p>tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipaszbuvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>
Ledipaszbuvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipaszbuvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 – ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 – ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 – ↑ 24)</p> <p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:</p>	<p>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 – ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 – ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 – ↑ 197)	
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Szofoszbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 – ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74 – ↑ 110)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 – ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 – ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 – ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	Nem szükséges a dózis módosítása.
Ribavirin/tenofovir-dizoproxil	<p>Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 – ↑ 32) C<sub>max</sub>: ↓ 5% (↓ 11 – ↑ 1) C<sub>min</sub>: NC</p>	A ribavirin dózisának módosítása nem szükséges.
<b>Herpes vírus elleni antivirális gyógyszerek</b>		
Famciklovir/emtricitabin	<p>Famciklovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 – ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 7% (↓ 22 – ↑ 11) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 – ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 11% (↓ 20 – ↑ 1) C<sub>min</sub>: NC</p>	A famciklovir dózisának módosítása nem szükséges.
<b>Mycobacterium elleni gyógyszerek</b>		
Rifampicin/tenofovir-dizoproxil	<p>Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 – ↓ 8) C<sub>max</sub>: ↓ 16% (↓ 22 – ↓ 10) C<sub>min</sub>: ↓ 15% (↓ 12 – ↓ 9)</p>	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>		
Norgesztimát/etinil-ösztadiol/tenofovir-dizoproxil	<p>Norgesztimát: AUC: ↓ 4% (↓ 32 – ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↓ 5% (↓ 27 – ↑ 24) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Etinil-ösztadiol:</p>	A norgesztimát/etinil-ösztadiol dózisának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
	AUC: ↓ 4% (↓ 9 – ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 – ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 – ↑ 6)	
<b>IMMUNSZUPPRESSZÍV GYÓGYSZEREK</b>		
Takrolimusz/tenofovir-dizoproxil/emtricitabin	Takrolimusz: AUC: ↑ 4% (↓ 3 – ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 – ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 – ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 – ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 – ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	A takrolimusz dózisának módosítása nem szükséges.
<b>KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK</b>		
Metadon/tenofovir-dizoproxil	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 – ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 – ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	A metadon dózisának módosítása nem szükséges.

NC = nem került kiszámításra.

<sup>1</sup> A ledipasvir/szofoszbuvir egyidejű beadásából származó adatok. A váltott (12 órával eltolt) beadás hasonló eredményeket adott.

<sup>2</sup> A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300-1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatiókat vagy főtális/neonatalis toxicitást. Az emtricitabinnal és a tenofovir-dizoproxillal végzett állatkísérletek nem igazoltak reprodukzív toxicitást (lásd 5.3 pont). Ezért az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt.

##### Szoptatás

Kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir kiválasztódik a humán anyatejbe. Az emtricitabin és a tenofovir újszülött gyermekekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Ezért az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Általában véve javallott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények közt ne szoptassák csecsemőiket, annak érdekében, hogy a HIV vírus továbbadását csecsemőiknek elkerüljék.

## Termékenység

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazolták, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir-dizoproxil káros hatással lenne a termékenységre.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindemellett a gyógyszert kapó személyeket tájékoztatni kell arról, hogy mind az emtricitabin mind pedig a tenofovir-dizoproxil kezelés során szédülés léphet fel.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

Egy nyílt, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934, lásd 5.1 pont) leggyakrabban jelentett mellékhatások, melyek feltételezhetően vagy valószínűleg összefüggésbe hozhatók az emtricitabinnal és/vagy a tenofovir-dizoproxillal, a hányinger (12%) és a hasmenés (7%) voltak. Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profilja ebben a vizsgálatban megfelelt az ezen hatóanyagok más, antiretrovirális hatóanyagokkal történt alkalmazása során szerzett korábbi tapasztalatoknak.

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások, melyek feltételezhetően összefüggésbe hozhatók a tenofovir-dizoproxil és az emtricitabinnal, klinikai vizsgálatok adataiból illetve a forgalomba hozatal követően HIV-1 fertőzött betegeknél szerzett tapasztalatokból származnak és az alábbi, 3. táblázatban szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) vagy ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ).

### **3. táblázat: A tenofovir-dizoproxil és az emtricitabinnal összefüggésbe hozható mellékhatások táblázatos összefoglalása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatok alapján**

Gyakoriság	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Gyakori:	neutropenia	
Nem gyakori:	anaemia <sup>2</sup>	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Gyakori:	allergiás reakció	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>		
Nagyon gyakori:		hypophosphataemia <sup>1</sup>
Gyakori:	hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia	
Nem gyakori:		hypokalaemia <sup>1</sup>
Ritka:		tejsavas acidózis
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>		
Gyakori:	insomnia, különös álmok	
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Nagyon gyakori:	fejfájás	szédülés
Gyakori:	szédülés	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Nagyon gyakori:	hasmenés, hányinger	hasmenés, hányás, hányinger



<b>Gyakoriság</b>	<b>Emtricitabin</b>	<b>Tenofovir-dizoproxil</b>
Gyakori:	emelkedett amilázszint beleértve a pancreas-amilázt is, emelkedett szérumszint, hányás, hasfájás, dyspepsia	hasfájás, haspuffadás, flatulencia
Nem gyakori:		pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>		
Gyakori:	emelkedett szérumszint aszpartát-aminotranszferáz (AST) -szint és/vagy emelkedett szérumszint alanin-aminotranszferáz (ALT) -szint, hyperbilirubinaemia	emelkedett transzamináz-szint
Ritka:		steatosis hepaticus, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>		
Nagyon gyakori:		kiütés
Gyakori:	hólyagos bőrkiütések, gennyes bőrkiütések, maculopapulosis bőrkiütések, kiütés, viszketés, csalánkiütés, bőrszíneződés (fokozott pigmentáció) <sup>2</sup>	
Nem gyakori:	angiooedema <sup>3</sup>	
Ritka:		angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>		
Nagyon gyakori:	emelkedett kreatininszint	
Nem gyakori:		rhabdomyolysis <sup>1</sup> , izomgyengeség <sup>1</sup>
Ritka:		osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik és ritkán csonttöréshez vezet) <sup>1,3</sup> , myopathia <sup>1</sup>
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>		
Nem gyakori:		emelkedett kreatininszint, proteinuria, proximális renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka:		veseelégtelenség (akut és krónikus), akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) <sup>3</sup> , nephrogen diabetes insipidus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>		
Nagyon gyakori:		asthenia
Gyakori:	fájdalom, asthenia	

<sup>1</sup> Ez a mellékhatás a proximális renális tubulopathia következtében léphet fel. Ezen kórállapot hiányában az említett mellékhatás nem hozható ok-okozati összefüggésbe a tenofovir-dizoproxillal.

<sup>2</sup> Ezen kívül gyermekeknél az emtricitabin alkalmazásakor anaemia gyakran, bőrszíneződés (fokozott pigmentáció) nagyon gyakran fordult elő.

<sup>3</sup> Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során azonosították, de nem figyelték meg emtricitabinnál randomizált, kontrollált felnőtteken végzett klinikai vizsgálatok vagy gyermekeken végzett klinikai HIV vizsgálatok során, illetve tenofovir-dizoproxilnél randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok során vagy a tenofovir-dizoproxil meghosszabbított hozzáférhetőségi programjának keretei között. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg azon betegeknek az össz-száma alapján, akik randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban emtricitabin (n = 1563), vagy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban és a meghosszabbított hozzáférhetőségi program keretei között tenofovir-dizoproxil-expozíciónak voltak kitéve (n = 7319).

#### Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

*Vesekárosodás:* Mivel az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vesekárosodást okozhat, ezért a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). A proximalis renalis tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány, HIV-1 fertőzött betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

*Kölcsönhatás didanozinnal:* Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása nem javasolt, mert a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os fokozódásához vezet, amely növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható mellékhatások veszélyét (lásd 4.5 pont). Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt.

*Anyagcsere-paraméterek:* Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

*Immunreaktivációs szindróma:* Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

*Osteonecrosis:* Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülők

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ebben a betegpopulációban nem javasolt (lásd 4.2 pont).

#### Egyéb speciális populációk

*Vesekárosodásban szenvedő személyek:* Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, ezért a veseműködés szoros monitorozása javasolt minden vesekárosodásban szenvedő, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t kapó személynél (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

*HIV-vel és HBV-vel vagy HIV-vel és HCV-vel egyidejűleg fertőzött betegek:* Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil mellékhatás profilja az egyidejű HBV- vagy HCV-fertőzésben szenvedő HIV-betegeknél hasonló volt az ilyen egyidejű fertőzésben nem szenvedő HIV-fertőzötteknél tapasztaltnak. Ugyanakkor, mint ahogy ez várható volt, ebben a betegpopulációban gyakrabban fordul elő emelkedett AST- és ALT-szint, mint az általános HIV-fertőzött populációban.

*A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően:* HBV-vel fertőzött betegeknél a kezelés megszakítását követően hepatitisre utaló klinikai és laboratóriumi jelek léptek fel (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

## **4.9 Túlادagolás**

Túladagolás esetén a személyt figyelemmel kell követni a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Az emtricitabin dózis maximum 30%-a és a tenofovir dózis körülbelül 10%-a távolítható el hemodialízis útján. Ezidáig nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló antivirális szerek, kombinációk. ATC kód: J05AR03

#### Hatásmechanizmus

Az emtricitabin citidin nukleozid analóg. A tenofovir-dizoproxil *in vivo* tenofovirrál alakul, amely az adenzin-monofoszfát nukleozid monofoszfát (nukleotid) analógja. Mind az emtricitabin, mind pedig a tenofovir specifikus hatást fejt ki a humán immundeficiencia vírusra (HIV-1 és HIV-2), valamint a hepatitis B vírusra (HBV).

Az emtricitabint és tenofovirt a sejt enzimjei foszforilálják, amelynek során emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát keletkezik. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir a sejtben kombinálva teljes mértékben foszforilálódik. Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt, ami a DNS-lánc terminációjához vezet.

Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát az emlős DNS-polimerázok gyenge inhibitora, és mitokondriumokra kifejtett toxikus hatásuk sem *in vitro*, sem *in vivo* nem volt kimutatható.

#### In vitro antivirális hatás

Szinergista antivirális hatást figyeltek meg az emtricitabin és tenofovir együttes adásakor *in vitro*. Additív és szinergisztikus hatások jelentkeztek proteáz inhibitorok, valamint HIV reverz transzkriptáz nukleozid és nem-nukleozid analóg inhibitorainak kombinációs vizsgálata során.

#### Rezisztencia

*In vitro*: Rezisztencia jelent meg *in vitro* és egyes HIV-1 fertőzött betegekben az M184V/I mutáció kialakulása miatt emtricitabinra vagy a K65R mutáció kialakulása miatt tenofovorra. Az emtricitabin rezisztens M184V/I mutációt hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinnal szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, sztavudinra, tenofovorra és zidovudinra. A K65R mutáció az abakavirral vagy didanozinnal, kezelt törzseknél is megjelenik, és az ezekkel a hatóanyagokkal valamint lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovirrallal szembeni érzékenység csökkenéséhez vezet. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeken, akiknél K65R mutációt hordozó HIV-1 jelent meg. Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami az abakavirral, emtricitabinnal, lamivudinnal és tenofovirrallal szemben csökkent érzékenységet eredményez. Az olyan betegek, akiknél három vagy több, az M41L vagy az L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó timidin analóggal összefüggésbe hozható HIV-1-mutáció (*thymidine analogue associated mutation, TAM*) jelent meg, csökkent érzékenységet mutattak a tenofovir-dizoproxillal szemben.

*In vivo - a HIV-1 kezelése*: Egy nyílt, korábban antiretrovirálisan nem kezelt betegeken végzett, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934) a plazma HIV-1 izolátumok genotipizálását végezték valamennyi olyan betegnél, akiknél a virális terhelés a 48., 96. vagy 144. héten, vagy a kezelés korábbi felfüggesztésekor igazoltan > 400 kópia/ml HIV RNS volt. A 144. héten:

- Az M184V/I mutáció az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil/efavirenz-csoport betegeinél 19 vizsgált izolátumból 2 esetben (10,5%) alakult ki, a lamivudin/zidovudin/efavirenz-csoportban pedig 29 vizsgált izolátumból 10 esetben (34,5%, p-érték < 0,05, az emtricitabin+tenofovir-dizoproxil csoport és a lamivudin/zidovudin-csoport valamennyi alanyát összehasonlító Fisher-féle egzakt próba).
- Egyetlen vizsgált vírus sem tartalmazta a K65R vagy a K70E mutációt.
- Genotípusos efavirenz-rezisztencia (elsősorban a K103N mutáció), az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil/efavirenz-csoportban 19 beteg közül 13 vírusizolátumában (68%), az összehasonlító csoportban 29 beteg közül 21 vírusizolátumában (72%) alakult ki.

#### Klinikai adatok

Nyílt, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934) a korábban antiretrovirálisan nem kezelt, HIV-1 fertőzött betegek vagy naponta egyszer emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt és efavirenzet (n = 255) vagy naponta kétszer a lamivudin és zidovudin állandó összetételű kombinációját és naponta egyszer efavirenzet (n = 254) kaptak. Az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportba tartozó betegek a 96. héttől a 144. hétig emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt és efavirenzet kaptak. A randomizált csoportok kezdeti medián plazma HIV-1 RNS-szintje (5,02 és 5,00 log<sub>10</sub> kópia/ml) és CD4 sejtszáma (233 és 241 sejt/mm<sup>3</sup>) hasonló volt. Ennek a klinikai vizsgálatnak az elsődleges hatásossági végpontja az igazoltan < 400 kópia/ml HIV-1 RNS virális terhelés elérése és fenntartása volt 48 héten keresztül. A 144 héten keresztül végzett másodlagos hatásossági analízisek között szerepelt a < 400 vagy < 50 kópia/ml HIV-1 RNS virális terhelésű betegek aránya és a CD4 sejtszám eltérése a kezdeti értéktől.

A 48 hetes elsődleges végpont adatok az emtricitabin, tenofovir-dizoproxil és efavirenz kombinációjának jobb antivirális hatásosságát mutatták a lamivudin és zidovudin állandó összetételű kombinációjával együtt adott efavirenzzel összehasonlítva (lásd 4. táblázat). A 144-hetes másodlagos végpont adatok szintén a 4. táblázatban láthatóak.

**4. táblázat: A GS-01-934 számú, korábban antiretrovirálisan nem kezelt, HIV-1 fertőzött betegek kezelésére emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt és efavirenzet alkalmazó vizsgálat 48- és 144-hetes hatásossági adatai.**

	<b>GS-01-934 48-hetes kezelés</b>		<b>GS-01-934 144-hetes kezelés</b>	
	Emtricitabin+ tenofovir- dizoproxil+efavire nz	Lamivudin+ zidovudin+efavire nz	Emtricitabin+ tenofovir- dizoproxil+efaviren z*	Lamivudin+ zidovudin+efaviren z
HIV-1 RNS < 400 kópia/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-érték	0,002**		0,004**	
%-os különbség (95% CI)	11% (4% – 19%)		13% (4% – 22%)	
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-érték	0,021**		0,082**	
%-os különbség (95% CI)	9% (2% – 17%)		8% (-1% – 17%)	
A CD4 sejtszám (sejt/mm <sup>3</sup> ) átlagos eltérése a kezdeti értéktől	+190	+158	+312	+271

p-érték	0,002 <sup>a</sup>	0,089 <sup>a</sup>
Különbség (95% CI)	32 (9 – 55)	41 (4 – 79)

\* Az emtricitabin, tenofovir-dizoproxil és efavirenz kapott csoportba tartozó betegek a 96. héttől a 144. hétig emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és efavirenz kaptak.

\*\* A Cochran-Mantel-Haenszel teszten alapuló p-érték a kezdeti CD4 sejtszám szerint rétegezve TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (a virológiai válaszreakció eltűnéséig eltelt idő)

a: Van Elteren teszt

Egy randomizált klinikai vizsgálat (M02-418) során 190, korábban antiretrovirálisan még nem kezelt felnőtt naponta egyszer emtricitabin és tenofovir-dizoproxil és ezzel kombinálva naponta egyszer vagy kétszer lopinavir/ritonavirt adtak. A 48. héten, a lopinavir/ritonavir kombinációval naponta egyszer vagy kétszer kezelt betegek 70%-ában, illetve 64%-ában a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml volt. Az átlagos eltérés a CD4 sejtszám kezdeti értékétől +185 sejt/mm<sup>3</sup>, illetve +196 sejt/mm<sup>3</sup> volt.

HIV-vel és HBV-vel egyaránt fertőzött betegekkel kapcsolatos korlátozott klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális kombinált terápiában adott emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil a HBV DNS mennyiségének csökkenését is eredményezte (emtricitabin: 3 log<sub>10</sub> csökkenés, tenofovir-dizoproxil: 4-5 log<sub>10</sub> csökkenés) (lásd 4.4 pont).

### Gyermekek és serdülők

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a HIV-1 fertőzés kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil filmtabletta biológiai egyenértékűségét egy 200 mg-os emtricitabin keménykapszulával és egy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtablettával egészséges egyéneknek éhgyomorra adott egyszeri dózis vizsgálata támasztja alá. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil orálisan alkalmazva egészséges személyekben az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil gyorsan felszívódik és a tenofovir-dizoproxil tenofovorrá alakul. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil éhgyomorra történő bevétele után, az emtricitabin és a tenofovir szérumszintje 0,5-3 órán belül éri el a maximális szintet. Ha az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil étellel együtt vették be, az éhgyomorra történő beadáshoz képest a maximális tenofovir-koncentráció körülbelül háromnegyed órával később állt be, és a tenofovir AUC 35%-kal, a C<sub>max</sub> értéke 15%-kal nőtt, ha az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil zsírban gazdag vagy könnyű ételekkel együtt vették be. A tenofovir legkedvezőbb felszívódásának érdekében javasolt az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t leginkább étkezés közben bevenni.

### Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően az emtricitabin eloszlási volumene körülbelül 1,4 l/kg, míg a tenofoviré 800 ml/kg volt. Az emtricitabin vagy a tenofovir-dizoproxil orális alkalmazását követően az emtricitabin és tenofovir nagymértékben eloszlik a szervezetben. *In vitro* körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez 4% alatt van és a 0,02-200 µg/ml-es intervallumban nem függ a koncentrációtól. *In vitro* körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumszintjeihez a tenofovir-koncentráció 0,01-25 µg/ml-es tartományában kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%.

### Biotranszformáció

Az emtricitabin metabolizmusa kis mértékű. Az emtricitabin biotranszformációja során a tiol csoport oxidálódik és 3'-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis körülbelül 9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis körülbelül 4%-a). *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem szubsztrátja a CYP450 enzimeknek. Sem az emtricitabin, sem pedig a tenofovir nem gátolja a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP450 izoformák bármelyike által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. Az emtricitabin a glükuronidációért felelős enzimet, az uridin-5'-difoszfoglükuronil transzferázt sem gátolja.

### Elimináció

Az emtricitabin elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A vizeletben (körülbelül 86%), valamint a székletben (körülbelül 14%) a teljes dózis kimutatható. A vizeletben az emtricitabin dózis 13%-át három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance-e átlagban 307 ml/perc volt. Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs féleletideje körülbelül 10 óra.

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. A tenofovir látszólagos clearance átlagosan 307 ml/perc volt. A renális clearance-et körülbelül 210 ml/perc-re becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében. Orális alkalmazás esetén a tenofovir eliminációs féleletideje körülbelül 12-18 óra.

### Idősek

Időseken (65 év felett) nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat emtricitabinnal és tenofovirrall.

### Nem

Az emtricitabin és a tenofovir farmakokinetikája női és férfi betegeknél hasonló.

### Etnikai csoport

Etnikai különbségen alapuló, klinikailag jelentős farmakokinetikai eltérést nem mutattak ki az emtricitabin esetén. A tenofovir farmakokinetikáját specifikusan nem vizsgálták különböző etnikai csoportokon.

### Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és (18 évnél fiatalabb) serdülőknél az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. A tenofovir dinamikus egyensúlyi állapotban vizsgált farmakokinetikai paramétereit 8 HIV-1 fertőzött,  $\geq 35$  kg testtömegű serdülő betegnél (életkoruk  $12 < 18$  év), valamint 23 HIV-1 fertőzött,  $2 < 12$  éves gyermeknél vizsgálták. A *per os* naponta 245 mg tenofovir-dizoproxil vagy 6,5 mg/testtömeg kg, de legfeljebb 245 mg tenofovir-dizoproxil kezelésben részesülő gyermek betegeknél az elért tenofovir-expozíció hasonló volt a naponta egyszer 245 mg tenofovir-dizoproxil kezelésben részesülő felnőtteknél elért expozícióhoz. A 2 évnél fiatalabb gyermekeknél a tenofovir-disoproxilal nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. Az emtricitabin farmakokinetikája csecsemők, gyermekek és serdülők esetében (4 hónap és 18 év közötti) általában hasonló a felnőtt populációnál tapasztaltnak.

### Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a különálló emtricitabin és a tenofovir készítmények együttes alkalmazását vagy az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazását illetően korlátozott farmakokinetikai adat áll rendelkezésre. A farmakokinetikai tulajdonságokat különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV-fertőzött alanyok esetében főként 200 mg-os emtricitabin vagy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri dózisait követően határozták meg. A vesekárosodás mértékét

a kreatinin-clearance (CrCl) alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: CrCl > 80 ml/perc; enyhe vesekárosodás: CrCl = 50-79 ml/perc; közepes mértékű vesekárosodás: CrCl = 30-49 ml/perc; súlyos vesekárosodás: CrCl = 10-29 ml/perc).

Az átlagos emtricitabin-expozíció (% szórástényező) a normális vesefunkcióval rendelkező alanyoknál mért 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -ről az enyhe vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 34 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett. Az átlagos tenofovir-expozíció (% szórástényező) a normális vesefunkcióval rendelkező alanyoknál mért 2185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -ről az enyhe vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 6009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

A normális vesefunkcióval rendelkező betegekhez viszonyítva az enyhe vesekárosodásban szenvedő, HIV-1 fertőzött betegek esetében az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil dózis-intervallumának növelése várhatóan a maximális plazmakoncentráció emelkedéséhez és a  $C_{\min}$  szint csökkenéséhez vezet. A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) és hemodialízisre szoruló alanyok esetében a gyógyszerexpozíció jelentős növekedését jelezték a dialízisek között, 72 óra alatt az emtricitabin expozíció 53 (19%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, valamint 48 óra alatt a tenofovir expozíció 42 857 (29%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

Egy kisebb klinikai vizsgálatban az együttesen adott tenofovir-dizoproxil és emtricitabin biztonságosságát, antivirális hatását és farmakokinetikáját értékelték HIV-fertőzött, vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. A betegek azon alcsoportjában, ahol a kreatinin-clearance kiindulási szintje 50 és 60 ml/perc között volt, és amelyet napi egyszeri dózissal kezeltek, 2-4-szeresére növekedett a tenofovir-expozíció és romlott a vesefunkció.

### Májkárosodás

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő alanyoknál.

Az emtricitabin farmakokinetikáját eddig nem vizsgálták nem HBV-fertőzött, de különböző mértékű májelégtelenségben szenvedő személyeknél. Az emtricitabin farmakokinetikája a HBV-fertőzöttekben általában hasonló volt az egészséges személyek, illetve a HIV-fertőzött alanyok esetében tapasztaltakhoz.

Nem HIV-fertőzött, a Child-Pugh-Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő alanyoknál egyszeri 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxilt alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg lényegesen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a dózis módosítására. Az átlagos (% szórástényező) tenofovir  $C_{\max}$  értéke az egészséges személyeknél mért 223 (34,8%)  $\text{ng}/\text{ml}$ -rel szemben a közepes mértékű májkárosodásban szenvedőknél 289 (46,0%)  $\text{ng}/\text{ml}$ , súlyos májkárosodásban szenvedőknél 305 (24,8%)  $\text{ng}/\text{ml}$  volt, míg az  $\text{AUC}_{0-\infty}$  értéke az egészséges személyeknél mért 2050 (50,8%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -rel szemben a közepes mértékű májkárosodásban szenvedő alanyoknál 2310 (43,5%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál 2740 (44,0%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  volt.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

*Emtricitabin:* A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

*Tenofovir-dizoproxil:* A tenofovir-dizoproxillal végzett nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során, amelyeket humán klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak, a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérumszintű foszfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmokban) és csökkent BMD (patkányokban és kutyákban) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának  $\geq 5$ -szörösénél jelentkezett. A csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegekben észlelt expozíció  $\geq 40$ -szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egyik törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak a patkány primer hepatocitákon végzett UDS (*unscheduled DNA synthesis*)-teszt során. Azonban negatívnak bizonyult egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében extrém magas dózis mellett. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, egy perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

*Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kombinációja:* Az egy hónapig vagy annál kevesebb ideig tartó genotoxicitási vizsgálatok és ismételt dózistoxicitási vizsgálatok szerint a két vegyület kombinációja nem jár a toxikológiai hatások súlyosbodásával a két vegyület külön-külön történő alkalmazásához viszonyítva.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

Hidegen duzzadó keményítő  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Laktóz-monohidrát  
Mikrokristályos cellulóz  
Nátrium-sztearil fumarát  
Sztearinsav

#### Filmbevonat:

Hipromellóz 5 cP  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol  
Indigókármin alumínium lakk (E132)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**



2 év.

Lejárat idő a tartály felbontása után: 1 hónap.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

##### *Buboréksomagolás*

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

##### *HDPE tartály*

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

##### *Buboréksomagolás*

OPA/Al/PE+DES// - Alumínium buboréksomagolás.

Kiszerelés: 28 és 84 filmtabletta.

##### *HDPE tartály*

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyag tartály, polipropilén zárással ellátva, amely nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz.

Kiszerelés: 30 filmtabletta (1 × 30) és 90 filmtabletta (3 × 30).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

##### *Buboréksomagolás*

28 filmtabletta: EU/1/17/1182/001

84 filmtabletta: EU/1/17/1182/003

##### *HDPE tartály*

30 filmtabletta: EU/1/17/1182/002

90 (3 × 30) filmtabletta: EU/1/17/1182/004

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. április 28.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

### **• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t várhatóan felírni/alkalmazni szándékozó minden orvost ellát egy orvosoknak szóló oktatási csomaggal, amely tartalmazza az Alkalmazási előírást, valamint egy megfelelő oktatási füzetet, az alábbiakban részletezettek szerint:

## **HIV-vese oktatási füzet:**

A HIV-vese oktatási füzetnek a következő kulcsfontosságú üzeneteket kell tartalmaznia:

- Hogy a HIV fertőzött betegek esetében az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-hoz hasonló, tenofovir-disoproxilt tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatosan a vesebetegségek fokozott kockázata áll fenn;
- Hogy az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t csak akkor szabad vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazni, ha a lehetséges előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat;
- Hogy az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt, vagy közvetlenül ezek után történő alkalmazása kerülendő. Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t és a nephrotoxicus gyógyszereket egyidejűleg alkalmazzák, a vesefunkciót szorosan ellenőrizni kell, a javasolt ütemezés szerint;
- Hogy az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelés megkezdése előtt fel kell mérni a kiindulási vesefunkciót;
- A vesefunkció az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelés alatti rendszeres ellenőrzésének fontossága
- A vesefunkció ellenőrzésének javasolt ütemezése figyelembe véve, hogy fennállnak-e vagy sem a vesekárosodás további kockázati tényezői;
- Használati útmutató a kreatinin-clearance kalkulátorhoz.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ/buboréksomagoláshoz és tartályhoz

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmtabletta  
Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (ami 300,7 mg tenofovir-dizoproxil-szukcinátnak vagy 136 mg tenofovirnak felel meg) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz.  
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

*buboréksomagolás:*

28 filmtabletta

84 filmtabletta

*tartály:*

30 filmtabletta

90 (3 db 30 × 1 tartály) filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP



**tartály:**

Lejáratási idő a tartály felbontása után: 1 hónap.

A felbontás dátuma: \_\_\_\_\_

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**buboréksomagolás:**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

**tartály:**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**Buboréksomagolás**

28 filmtabletta: EU/1/17/1182/001

84 filmtabletta: EU/1/17/1182/003

**HDPE tartály**

30 filmtabletta: EU/1/17/1182/002

90 (3 × 30) filmtabletta: EU/1/17/1182/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

<b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b>
---

PC: {szám}

SN: {szám}

NN: {szám}

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (OPA/Al/PE+DES-Al fólia)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmdoboz

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

KRKA

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### TARTÁLY

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmtabletta

Emtricitabinum/Tenofovium disoproxilum

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (ami 300,7 mg tenofovir-dizoproxil-szukcinátnak vagy 136 mg tenofovinnak felel meg) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Lejáratási idő a tartály felbontása után: 1 hónap.

A felbontás dátuma:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmtabletta** Emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (Emtricitabinum/Tenofovirus disoproxilum)

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

**Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. két hatóanyagot, *emtricitabint* és *tenofovir-dizoproxilt* tartalmaz.** Mindkét hatóanyag *antiretrovirális* gyógyszer, melyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak. Az emtricitabin *nukleozid reverz transzkriptáz gátló*, a tenofovir pedig *nukleotid reverz transzkriptáz gátló*, azonban mindkét hatóanyag általánosan NRTI-ként ismert, melyek akadályozzák egy enzim (a reverz transzkriptáz) normális működését, mely elengedhetetlen a vírus reprodukciójában.

- **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a humán immundeficiencia vírus-1 (HIV-1) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer** 18. életévüket már betöltött felnőttek részére.
- A HIV fertőzés kezelésére az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t mindig más gyógyszerekkel kombinálva kell szedni.
- Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. az ugyanolyan dózisban, külön-külön alkalmazott emtricitabin és tenofovir-dizoproxil helyett alkalmazható.

**A HIV-pozitív személyek akkor is továbbadhatják a HIV-et**, ha szedik ezt a gyógyszert, bár a hatékony antiretrovirális kezelés csökkenti ennek kockázatát. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

**Ezzel a gyógyszerrel a HIV-fertőzés nem gyógyítható meg.** Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szedése mellett is kialakulhatnak Önél a HIV-fertőzéshez társuló fertőzések és egyéb betegségek.

#### **2. Tudnivalók az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szedése előtt**

**Ne szedje az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t a HIV kezelésére, ha allergiás az emtricitabinra, tenofovirra, tenofovir-dizoproxil-szukcinátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt)**

egyéb összetevőjére.

→ **Ha ez vonatkozik Önre, azonnal keresse fel kezelőorvosát.**

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

**Mialatt szedi az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t a HIV kezelésére:**

- **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hatással lehet a veseműködésére.** A kezelés előtt és alatt kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének ellenőrzése céljából. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban vesebetegségben szenvedett, illetve ha a vizsgálatok veserendellenességre utaltak. Amennyiben veseproblémái vannak, kezelőorvosa javasolhatja, hogy hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szedését, vagy ha már HIV fertőzött, ritkábban szedje az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szedése nem javallott súlyos vesebetegség vagy művesekezelés esetén.

A csontrendszeri problémák (amelyek néha csonttörést eredményeznek) a vesecsatornácska-sejtek károsodásának következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben, például hepatitiszben szenvedett.** HIV fertőzött, antiretrovirális szerekkel kezelt májbeteg (például hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzött) betegeknél nagyobb a kockázata a súlyos és potenciálisan halálos szövődményeknek. Ha Ön hepatitisz B vagy C fertőzött, orvosa körültekintően határozza meg melyik az Ön számára legjobb kezelési mód.
- **Ismerje meg hepatitis B vírus (HBV) státuszát,** mielőtt elkezdi szedni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t. Ha HBV-fertőzése van, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelés megszakítását követően nagy a kockázata a májproblémák kialakulásának, függetlenül attól, hogy HIV-fertőzése is van, vagy sem. Fontos, hogy ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szedését, anélkül hogy ezt megbeszélné orvosával: lásd 3. pont, *Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szedését*.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha már elmúlt 65 éves.** Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeken.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát ha Ön laktózérzékeny** (lásd *Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. laktóz-t tartalmaz* a jelen szakasz későbbi részében).

### **Gyermekek és serdülők**

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nem alkalmazható 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők esetén.

### **Egyéb gyógyszerek és az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

**Ne szedje az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t,** ha már más olyan gyógyszereket szed, melyek tartalmazzák az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. összetevőit, emtricitabint és tenofovir-disoproxilt, vagy bármilyen más, olyan vírusellenes gyógyszert, ami tenofovir-alafenamidet, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaznak.

**Más gyógyszerek együttlészedése az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-val, amelyek vesekárosodást okozhatnak:** különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha olyan gyógyszereket szed, melyek káros hatással lehetnek a veséjére, például:

- aminosavak (bakteriális fertőzés ellen)



- amfotericin B (gombás fertőzés ellen)
- foszkarnet (vírusos fertőzés ellen)
- ganciklovir (vírusos fertőzés ellen)
- pentamidin (fertőzések ellen)
- vankomicin (bakteriális fertőzés ellen)
- interleukin-2 (rák kezelésére)
- cidofovir (vírusos fertőzés ellen)
- nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére)

Ha más vírusellenes gyógyszert, úgynevezett proteáz inhibitor is szed a HIV kezelésére, kezelőorvosa több vérvizsgálatot rendelhet el veseműködésének gyakoribb ellenőrzése céljából.

**Fontos, hogy szintén tájékoztassa kezelőorvosát arról,** ha ledipasvir/szofosbuvir hatóanyagú gyógyszert kap hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére.

**Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. együttes szedése didanozint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel (a HIV-fertőzés kezelésére):** Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. és más, didanozint tartalmazó vírusellenes gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-disoproxilt és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túl sok tejsav a vérben) – mely néha halálos kimenetelű – számoltak be. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy Ön kezelhető-e tenofovir és didanozin kombinációjával.

→ **Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát,** ha ilyen gyógyszereket szed. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

**Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. egyidejű bevétele étellel és itallal**

- Hacsak lehet, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t étkezés közben kell bevenni.

**Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Habár az emtricitabin/tenofovir-disoproxil terhes nőknél való használatára vonatkozóan korlátozott mennyiségben rendelkezésre állnak klinikai adatok, csak abban az esetben alkalmazzák, ha ez elkerülhetetlen.
- Ha Ön fogamzóképes nő, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelés alatt a terhesség elkerülése végett alkalmazzon hatásos fogamzásgátlást.
- Terhesség esetén, vagy ha terhességet tervez, kérdezze kezelőorvosát az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelés előnyeiről és veszélyeiről Önre és gyermekére nézve.

Ha terhessége ideje alatt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek édesanyjuk a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV-fertőzés elleni védelemmel járó előnyök jelentősebbek, mint a mellékhatások veszélye.

- **Ne szoptasson az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelés ideje alatt.** Ezt azért szükséges betartani, mert ennek a gyógyszernek a hatóanyaga átjut az emberi anyatejbe.
- Ha ön HIV-fertőzésben szenvedő nő, javasolt, hogy ne szoptasson, mert ezzel elkerüli, hogy

megfertőzze kisbabáját a vírussal.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szédülést okozhat. Amennyiben az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. alkalmazása során szédül, **tilos gépjárművet vezetnie** és gépekkel munkát végeznie.

### **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. laktóz-t tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

## **3. Hogyan kell szedni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ajánlott adagja a HIV kezelésére:**

- **Felnőtteknél** napi 1 tablettát. Hacsak lehet, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t étkezés közben kell bevenni.

Ha nehezen nyel, egy kanál hegyével szétörkölheti a tablettát. Utána a port keverje össze körülbelül 100 ml (fél pohár) vízzel, narancslével vagy szőlőlével, és azonnal igya meg.

- **Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot vegye be.** Így biztosítható gyógyszerének teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni rezisztencia kialakulásának veszélye. Az adagot csak kezelőorvosa utasítására változtassa meg.
- Kezelőorvosa más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt írja fel az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t. Kérjük, olvassa el a többi antiretrovirális gyógyszer betegájékoztatójában, hogyan kell szedni azokat a gyógyszereket.

Ha kérdései vannak a HIV-fertőzés megelőzéséről, vagy a HIV másoknak való átadásának megelőzéséről, akkor forduljon kezelőorvosához.

### **Ha az előírtnál több Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t vett be**

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiségű Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t vett be, forduljon tanácsért kezelőorvosához, vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

### **Ha elfelejtette bevenni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t**

Fontos, hogy ne hagyja ki az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. egyetlen adagját sem.

- **Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül észreveszi,** akkor vegye be a tablettát minél hamarabb, lehetőleg étkezés közben. Majd vegye be a következő adagot a szokásos időpontban.
- **Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szokásos bevételi időpontja után 12 órával vagy később veszi észre,** akkor ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot, lehetőleg étkezés közben.

**Amennyiben hányt az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bevétele után számított egy órán belül,** vegyen be egy másik tablettát. Nem kell bevennie másik tablettát, ha több mint egy órával az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bevétele után lett rosszul.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szedését**

A kezelés megszakítása csökkentheti a kezelőorvosa által javasolt HIV-ellenes kezelés hatásosságát.

→ **Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. szedését, anélkül hogy beszélne orvosával.**

- **Amennyiben hepatitisz B fertőzése van,** különösen fontos, hogy ne szakítsa meg az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-kezelést anélkül, hogy először tájékoztatná kezelőorvosát. A kezelés befejezése után akár hónapokig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Néhány, előrehaladott májbetegségben vagy májsugorodásban szenvedő beteg esetén nem javasolt a kezelés megszakítása, mert ez a hepatitisz súlyosbodásához vezethet, ami akár életveszélyes is lehet.

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát** az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlelt, ha ezek a tünetek a hepatitisz B tüneteire emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

##### **Lehetséges súlyos mellékhatások:**

- **Tejsavas acidózis** (túlzott mennyiségű tejsav a vérben), egy ritka, de potenciálisan életveszélyes mellékhatás. Tejsavas acidózis gyakrabban fordul elő nőknél, különösen túlsúly esetén, valamint májbetegségben szenvedő embereknél. A tejsavas acidózis jelei az alábbiak lehetnek:
  - mély és gyors légzés
  - álmoság
  - hányinger, hányás
  - hasfájás→ **Ha úgy gondolja, hogy tejsavas acidózisa van, azonnal forduljon orvoshoz.**
- **Gyulladás vagy fertőzés tünetei.** Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek korábban opportunista fertőzése (a gyenge immunrendszerű személyeknél előforduló fertőzések) volt, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után megjelenhetnek a korábbi fertőzéssel járó gyulladás tünetei. Ezeket a tüneteket vélhetően az okozhatja, hogy a szervezet által adott immunválasz jobb, ami lehetővé teszi, hogy a szervezet küzdjön a fertőzésekkel szemben, amelyek nyilvánvaló tünetek nélkül is fennállhattak.
- **Autoimmun betegségek,** amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg, szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdése után. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Figyeljen a fertőzések tüneteire és az egyéb tünetekre, mint például:
  - izomgyengeség
  - a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeség
  - szívdobogásérzés, remegés vagy hiperaktivitás

**→ Ha ilyen vagy más, gyulladásra illetve fertőzésre utaló tüneteket észlel, azonnal forduljon orvoshoz.**

### **Lehetséges mellékhatások:**

#### **Nagyon gyakori mellékhatások**

*(ezek a tünetek 10 betegből legalább 1 betegnél fordulhatnak elő)*

- hasmenés, hányás, hányinger,
- szédülés, fejfájás,
- kiütés,
- gyengeség.

*Vizsgálatok kimutathatnak még:*

- a vér foszfáttartalmának csökkenése
- emelkedett kreatin-kinázszint

#### **Gyakori mellékhatások**

*(ezek a tünetek 10 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhatnak elő)*

- fájdalom, hasfájás
- alvászavar, szokatlan álmok
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet, puffadás, bélgázképződés
- kiütések (többek között vörös foltok, vagy gennyes pörsekenések, esetenként hólyagos vagy duzzanattal járó kiütések), amelyek allergiás reakcióra utalhatnak, viszketés, bőrszínváltozások, köztük sötétebb bőrfoltok kialakulása
- más allergiás reakciók, mint például sípoló légzés, duzzanat vagy kábultság

*Vizsgálatok kimutathatnak még:*

- alacsony fehérvérsejtszám (a csökkent fehérvérsejtszám hajlamosabbá teheti Önt a különböző fertőzésekre)
- emelkedett triglicerid- (zsírsavak), epefesték- vagy cukorszint a vérben
- máj- és hasnyálmirigy-problémák

#### **Nem gyakori mellékhatások**

*(ezek a tünetek 100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhatnak elő)*

- hasnyálmirigy-gyulladás okozta hasi fájdalom
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám)
- az izomszövet szétesése, izomfájdalom, izomgyengeség, amit a vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása okozhat

*Vizsgálatok kimutathatnak még:*

- a vér káliumszintjének csökkenését
- emelkedett kreatininszintet az Ön vérében
- a vizelet megváltozását

#### **Ritka mellékhatások**

*(ezek a tünetek 1000 betegből legfeljebb 1-nél fordulhatnak elő)*

- laktacidózis (lásd *Lehetséges súlyos mellékhatások*)
- zsírmáj
- sárga bőr és szemek, viszketés, a máj gyulladása okozta hasi fájdalom
- vesegyulladás, fokozott vizeletürítés és szomjúság, veseelégtelenség, a vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása.
- csontlágyulás (melyet csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet)
- hátfájás, amit veseprobléma okoz

A vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása az izomszövet szétesésével, csontlágyulással (melyet csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), izomfájdalommal, izomgyengeséggel és a vér kálium- vagy foszfátszintjének csökkenésével járhat.

→ Ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli, vagy ha bármelyik mellékhatás súlyossá válik, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert.

- **Csontrendszeri problémák.** Kombinált antiretrovirális terápiában, például emtricitabin/tenofovir-disoproxil-kezelésben részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett *oszteonekrózis* (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos kockázati tényezői közé tartozik többek között az ilyen típusú gyógyszerek hosszú ideig történő szedése, kortikoszteroidok szedése, az alkoholfogyasztás, a nagyon gyenge immunrendszer és a túlsúly. Az oszteonekrózis tünetei:
  - ízületi merevség
  - ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén)
  - mozgási nehézség

→ Ha e tünetek bármelyikét tapasztalja, jelezze kezelőorvosának.

A HIV-ellenes kezelés alatt megemelkedhet a testtömeg, valamint a vérzsír-, illetve vércukorszint. Ez részben az egészségi állapot javulásával és az életmód változásával kapcsolatos, a vérzsírok esetében pedig néha magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel állhat összefüggésben. Orvosa megvizsgálja ezeket a változásokat.

### Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken** keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

### Buboréksomagolás

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

### Tartály

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Lejárati idő a tartály felbontása után: 1 hónap.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.?

- **A készítmény hatóanyagai** az *emtricitabin* és a *tenofovir-dizoproxil*.  
A tabletta 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz (ami 300,7 mg tenofovir-dizoproxil-szukcinátnak vagy 136 mg tenofovirként felel meg).
- **Egyéb összetevők:**  
*Tabletta mag:* hidegen duzzadó keményítő, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, nátrium-sztearil-fumarát, sztearinsav.  
*Filmbevonat:* hipromellóz 5cP, titán-dioxid (E171), makrogol, indigókármin alumínium lakk (E132). Lásd még a 2. pontban „Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. laktóz-t tartalmaz” részt.

### **Milyen az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmtabletta (tabletta) kék, ovális, mindkét oldalán domború, 20 mm × 10 mm méretű tabletta.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmtabletta 28 és 84 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban és dobozban kapható.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmtabletta elérhető még 30 filmtablettát tartalmazó tartályban, mely nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmazó műanyag zárassal van ellátva, a tabletta védelme érdekében. Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály és 90 filmtabletta (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

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

### **Gyártók:**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ: +30 (0)210 2832941

**España**

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

**Norge**

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.