

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino (*Emtricitabinum*) ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (*Tenofovirum disoproxilum*) (atitinka 300,7 mg tenofoviro dizoproksilio sukcinato arba 136 mg tenofoviro).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. plėvele dengtos tabletės yra mėlynos, ovalo formos, abipus išgaubtos 20 mm x 10 mm dydžio.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skirtas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems gydyti skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

Dozavimas

Suaugusiems: viena tabletė vieną kartą per parą.

Galima skirti atskirų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio preparatų, skirtų ŽIV-1 infekcijai gydyti, jeigu reikia nutraukti gydymą vienu iš Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. komponentų arba koreguoti jo dozę. Žiūrėkite šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas. Jeigu po praleistos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dozės praėjo ne daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, reikia praleistą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dozę suvartoti kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu po praleistos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dozės praėjo daugiau kaip 12 valandų bei netrukus reikės vartoti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima; reikia vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 1 valandą nuo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojimo vemiamo, reikia suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu vemiamo praėjus daugiau kaip 1 valandai nuo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojimo, antros dozės vartoti negalima.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai: koreguoti dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas: emtricitabinas ir tenofoviras yra šalinami pro inkstus, todėl jų koncentracija padidėja, jeigu inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. asmenims, kurių kreatinino klirensas (KrKl) yra < 80 ml/min., galima skirti tik tuomet, jei galima nauda viršija galimą riziką. Žr. 1 lentelę.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi

	ŽIV-1 infekcijos gydymas
Lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 50–80 ml/min.)	Remiantis ribotais klinikinių tyrimų duomenimis, emtricitabino/tenofovro disoproksilio vartojama vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).
Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30–49 ml/min.)	Remiantis emtricitabino ir tenofovro disoproksilio vienkartinės dozės farmakokinetikos duomenų modeliavimu ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems su įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. rekomenduojama vartoti kas 48 valandas (žr. 4.4 skyrių).
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.) ir hemodializuojami pacientai	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartoti nerekomenduojama, nes vartojant sudėtinę tabletę negalima tinkamai sumažinti dozės.

Kepenų funkcijos sutrikimas: pacientams, turintiems kepenų funkcijos sutrikimų, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija: emtricitabino/tenofovro disoproksilio saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Pageidautina vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. su maistu. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tabletes galima sutrinti ir sumaišyti maždaug su 100 ml vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių ir nedelsiant išgerti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendroji informacija

ŽIV perdavimas: nors įrodyta, kad skiriant antiretrovirusinį gydymą pasireiškiantis veiksmingas virusų slopinimas reikšmingai sumažina kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Pacientai, turintys ŽIV-1 padermių su mutacijomis

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. reikia vengti skirti antiretrovirusinį gydymą gavusiems pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, infekuoti hepatito B ar C virusu

ŽIV-1 infekuoti, lėtiniu hepatitu B ar C sergantys ir antiretrovirusinį gydymą gaunantys pacientai turi padidėjusią riziką pasireikšti sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms kepenims, kurios gali būti mirtinos. Jei pacientas yra infekuotas ir hepatito B virusu (HBV) arba hepatito C virusu (HCV), gydytojas turi vadovautis priimtais ŽIV infekcijos gydymo nurodymais.

Jeigu tuo pat metu yra skiriamas antivirusinis hepatito B ar C gydymas, žiūrėkite šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas. Taip pat žr. toliau poskyrį „*Vartojimas kartu su ledipasviru ir sofosbuviru*“.

Tenofoviras (disoproksilis) skirtas HBV gydyti, o farmakodinamikos tyrimų metu nustatytas

emtricitabino veiksmingumas prieš HBV, tačiau emtricitabino/tenofoviro disoproksilio saugumas ir veiksmingumas lėtine HBV infekcija sergantiems pacientams specialiai neiširti.

Nutraukus gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pacientams, kurie yra infekuoti HBV, gali pasireikšti sunkių hepatito paūmėjimo atvejų. Mažiausiai kelis mėnesius po gydymo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nutraukimo HBV infekuotus pacientus reikia atidžiai stebėti atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus. Esant poreikiui, hepatito B gydymas turi būti atnaujinamas. Pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes po gydymo pasireiškiantis hepatito paūmėjimas gali sukelti kepenų veiklos nepakankamumą.

Kepenų ligos

Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems sunkiomis kepenų ligomis, neiširti. Pacientams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, tenofoviro farmakokinetika buvo tirta ir nustatyta, kad dozės koreguoti nereikia. Emtricitabino farmakokinetika pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, tirta nebuvo. Tačiau, remiantis minimaliu emtricitabino metabolizmu kepenyse ir jo šalinimu pro inkstus, mažai tikėtina, kad sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu pacientams reikėtų koreguoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), dažniau pasitaiko kepenų funkcijos sutrikimų, todėl reikia atitinkamai sekti jų būklę. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti dėl laikino ar visiško gydymo nutraukimo.

Poveikis inkstams

Emtricitabinas ir tenofoviras daugiausiai šalinami pro inkstus, juos filtruojant glomeruluose ir aktyviai sekretuojant inkstų kanalėliuose. Vartojant tenofovirą disoproksilį buvo nustatyta inkstų funkcijos nepakankamumo, inkstų funkcijos sutrikimo, padidėjusio kreatinino kiekio, hipofosfatemijos ir proksimalinės tubulopatijos (įskaitant Fanconi sindromą) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ŽIV-1 infekcijai gydyti, rekomenduojama visiems asmenims apskaičiuoti kreatinino klirensą

Asmenims, kuriems nėra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, rekomenduojama inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) tirti po dviejų – keturių vartojimo savaičių, po trijų vartojimo mėnesių ir paskui kas tris – šešis mėnesius.

Asmenims su inkstų funkcijos sutrikimo rizika reikalingas dažnesnis inkstų funkcijos stebėjimas.

Taip pat žr. toliau poskyrį „Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais“.

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra $< 1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja iki < 50 ml/min. bet kuriam pacientui, gaunančiam Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai iširti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje bei gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių apie proksimalinę tubulopatiją). Jeigu paciento kreatinino klirensas sumažėja iki < 50 ml/min. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja iki $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l), reikia nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio saugumas inkstams buvo tiriamas tik labai ribotam skaičiui ŽIV-1 infekuotų pacientų, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi (kreatinino klirensas < 80 ml/min.). ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 30–49 ml/min., rekomenduojama koreguoti dozavimo intervalą (žr. 4.2 skyrių). Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad ilgesnis dozavimo intervalas nėra optimalus ir gali padidinti toksinį poveikį bei sąlygoti netinkamą atsaką. Be to, atliekant nedidelį klinikinį tyrimą pacientų pogrupyje su kreatinino klirensu nuo 50 iki 60 ml/min., kuriems tenofoviro disoproksilio bei emtricitabino derinys buvo skiriamas kas 24 valandas, nustatyta 2–4 kartus didesnė tenofoviro ekspozicija ir inkstų funkcijos pablogėjimas (žr. 5.2 skyrių). Todėl atvejais, kai Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skiriama pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 60 ml/min., reikia nuodugniai įvertinti naudos ir rizikos santykį bei atidžiai stebėti inkstų funkciją. Be to, reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą tiems Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. gydomiems pacientams, kuriems laikotarpis tarp atskirų dozių vartojimo yra

ilgesnis. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), bei pacientams, kuriems reikalinga hemodializė, nes vartojant sudėtinę tabletę negalima tinkamai sumažinti dozės (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Poveikis kaulams

Kaulų pokyčiai (dėl kurių retais atvejais gali įvykti lūžiai) gali būti siejami su proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių). Jeigu įtariami kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į atitinkamą specialistą patarimo.

144 savaičių trukmės kontroliuojamo klinikinio tyrimo su antiretrovirusiniais vaistais dar negydytais pacientais metu, kai buvo lyginamas tenofoviru dizoproksilio ir stavudino, vartojamų kartu su lamivudinu ir efavirenzu, poveikis, abejuose gydymo grupėse buvo nustatytas nedidelis šlaunikaulio ir stuburo kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimas. Stuburo KMT sumažėjimas ir kaulų biologinių žymenų kiekio pokyčiai, palyginti su pradiniais duomenimis, 144 savaitę buvo gerokai didesni tenofoviru dizoproksilio gydytoje grupėje. Šlaunikaulio KMT sumažėjimas buvo gerokai didesnis šioje grupėje iki 96 savaitės. Tačiau per 144 gydymo savaites nenustatyta didesnės lūžių rizikos ar kliniškai reikšmingų kaulų pokyčių.

Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas tenofoviru dizoproksiliu kaip dalis gydymo sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Osteoporoze sergantiems pacientams, kuriems yra didelė lūžių rizika, reikia apsvarstyti galimybę skirti kitą gydymą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Tiriant lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje reikia vadovautis nustatytomis ŽIV gydymo gairėmis. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas dėl poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir/ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metaboliniai (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlai prasidėjusius neurologinius sutrikimus: hipertonią, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių reiškinių. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius sąlyginai patogeniškus ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tai gali būti citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir/arba židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Oportunistinės infekcijos

ŽIV-1 infekuotiems pacientams, vartojantiems Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ar bet kokią kitą antiretrovirusinį vaistą, gali ir toliau vystytis oportunistinės infekcijos ar kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl tokių pacientų klinikinę būklę turi atidžiai stebėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius su ŽIV infekcija susijusiomis ligomis.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Reikia vengti skirti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kartu su nefrotoksinais vaistais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti (žr. 4.5 skyrių). Jeigu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. yra būtina skirti kartu su nefrotoksinais vaistiniais preparatais, inkstų funkciją reikia stebėti kas savaitę. Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu ir kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, nustatyti ūminio inkstų nepakankamumo atvejai. Jei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skiriamas kartu su NVNU, reikia tinkamai stebėti inkstų funkciją.

Didesnė inkstų funkcijos sutrikimo rizika nustatyta ŽIV-1 infekuotiems pacientams, vartojantiems tenofovro dizoproksilio kartu su ritonaviru arba kobicistatu sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Šiems pacientams reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių). ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, tenofovro dizoproksilio vartojimą kartu su sustiprintu proteazių inhibitoriumi reikia atidžiai įvertinti.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofovro dizoproksilio, tenofovro alafenamido ar kitų citidino analogų, tokių kaip lamivudinas (žr. 4.5 skyrių). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. negalima vartoti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Vartojimas kartu su ledipasviru ir sofosbuviru

Nustatyta, kad vartojant tenofovro dizoproksilio kartu su ledipasviru / sofosbuviru padidėja tenofovro koncentracija plazmoje, ypač kartu taikant ŽIV gydymo schemą, į kurią įeina tenofovro dizoproksilio ir farmakokinetiką stiprinanti medžiaga (ritonaviras arba kobicistatas).

Tenofovro dizoproksilio saugumas kartu vartojant ledipasvirą / sofosbuvirą ir farmakokinetiką stiprinančią medžiagą neištirtas. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su vartojimu kartu, ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų disfunkcijos rizika. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems ledipasvirą / sofosbuvirą kartu su tenofoviru dizoproksiliu ir sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi, nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofovro dizoproksiliu.

Tenofovro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu:

Kartu vartoti nerekomenduojama, nes dėl to 40–60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija, o tai gali padidinti su didanozino vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių). Retai buvo pranešimų apie pankreatito ir laktatacidozės atvejus, iš kurių keli buvo mirtini. Kartu vartojant tenofovirą dizoproksilį ir 400 mg didanozino dozę kasdien, buvo stebimas reikšmingas CD4 ląstelių kiekio sumažėjimas, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl ko didėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino kiekis. Skiriant iki 250 mg sumažintą didanozino dozę kartu su tenofoviru dizoproksiliu keliuose išbandytuose vaistų deriniuose, buvo dažnai stebimas virusologinis neefektyvumas.

Gydymas trimis nukleozidais

Esama pranešimų apie dažno virusologinio gydymo neefektyvumo ir atsparumo atsiradimo ankstyvoje stadijoje atvejus, tenofoviru dizoproksiliu gydant ŽIV-1 infekuotus pacientus vieną kartą per parą kartu su lamivudinu ir abakaviru, taip pat kartu su lamivudinu ir didanozinu. Lamivudinas ir emtricitabinas struktūriškai labai panašūs, taip pat panaši šių dviejų medžiagų farmakokinetika ir farmakodinamika. Todėl tos pačios problemos gali pasireikšti ir vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kartu su trečiuoju nukleozidų analogu.

Senyvi pacientai

Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio poveikis vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims tirtas nebuvo. Vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija, todėl Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skirti senyviems asmenims reikia atsargiai.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sudėtyje yra emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, todėl visos vaistų tarpusavio sąveikos, nustatytos kiekvienai iš šių medžiagų individualiai, gali pasireikšti ir vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Kartu vartojamų emtricitabino ir tenofoviro, lyginant su vartojamais atskirai, farmakokinetikos pokyčių esant pastoviai koncentracijai nebuvo.

In vitro ir klinikiniai farmakokinetinės sąveikos tyrimų rezultatai parodė, kad su CYP450 veikimu susijusios emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų sąveikos galimybė yra maža.

Kartu vartoti nerekomenduojama

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro alafenamido arba su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas (žr. 4.4 skyrių). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. negalima vartoti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Didanozinas: Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių ir 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus: kadangi emtricitabinas ir tenofoviras pirmiausiai šalinami per inkstus, todėl Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojimas kartu su inkstų funkciją slopinančiais ir dėl aktyvios kanalėlių sekrecijos konkuruojančiais vaistais (pvz., cidofoviru) gali padidinti emtricitabino, tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume. Reikia vengti skirti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kartu su nefrotoksiniiais vaistais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Kai kurie tokių vaistų pavyzdžiai: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

Kita sąveika

Sąveikos tarp emtricitabino/tenofoviro disoproksilio ar atskiros (-ų) jo sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) ir kitų vaistinių preparatų yra žemiau pateiktoje 2 lentelėje. Joje naudojamos santrumpos: padidėjimas - „↑“, sumažėjimas - „↓“, jei pokyčio nebuvo - „↔“, du kartus per parą „b.i.d.“ ir vieną kartą per parą - „q.d.“. Jei yra žinomas, skliausteliuose pateikiamas ir 90 % pasikliautinis intervalas.

2 lentelė. Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio atskirosų sudedamųjų dalių sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
ANTIINFЕКCINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Proteazių inhibitoriai		

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofovro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Atazanaviras/ritonaviras/tenofoviras disoproksilis (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 iki ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 iki ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 iki ↑ 10) Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofovro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Atazanaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Darunaviras/ritonaviras/tenofoviras disoproksilis (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofovro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Lopinaviras/ritonaviras/tenofoviras disoproksilis (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviras/ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % (nuo ↑ 25 iki ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (nuo ↑ 37 iki ↑ 66)	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofovro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Lopinaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
NATI		

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Didanozinas/tenofoviras dizoproksilis	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija, tai gali padidinti su didanozino vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką. Retai buvo pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, iš kurių keli buvo mirtini. Kartu vartojant tenofovirą dizoproksilį ir 400 mg didanozino dozę kasdien, buvo stebimas reikšmingas CD4 ląstelių kiekio sumažėjimas, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl ko didėja fosforilinto (t.y. aktyvaus) didanozino kiekis. Skiriant iki 250 mg sumažintą didanozino dozę kartu su tenofoviru dizoproksiliu, buvo dažnai stebimas virusologinis neefektyvumas keliuose išbandytuose ŽIV-1 infekcijos gydymo deriniuose.	Nerekomenduojama kartu vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ir didanozino (žr. 4.4 skyrių).
Didanozinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Lamivudinas / tenofoviras dizoproksilis	Lamivudinas: AUC: ↓ 3 % (nuo ↓ 8 iki ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (nuo ↓ 44 iki ↓ 12) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 15 iki ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (nuo ↓ 96 iki ↑ 108) C _{min} : NA	Lamivudino ir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kartu vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Efavirenzas / tenofoviras dizoproksilis	Efavirenzas: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 7 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 2) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↓ 1 % (nuo ↓ 8 iki ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (nuo ↓ 6 iki ↑ 22) C _{min} : NA	Efavirenzos dozės koreguoti nereikia.
ANTIINFEKGINIAI		
Antivirusinės medžiagos nuo hepatito B viruso (HBV)		

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofovro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Adefoviro dipivoksilis / tenofoviras dizoproksilis	Adefoviro dipivoksilis: AUC: ↓ 11 % (nuo ↓ 14 iki ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (nuo ↓ 13 iki ↓ 0) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↓ 2 % (nuo ↓ 5 iki ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (nuo ↓ 7 iki ↑ 6) C _{min} : NA	Adefoviro dipivoksilio ir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kartu vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Antivirusinės medžiagos nuo hepatito C viruso		
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + darunaviras/ritonaviras (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.) ¹	Ledipasviras: AUC: ↑ 96 % (nuo ↑ 74 iki ↑ 121) C _{max} : ↑ 68 % (nuo ↑ 54 iki ↑ 84) C _{min} : ↑ 118 % (nuo ↑ 91 iki ↑ 150) Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 49) Atazanaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % (nuo ↑ 45 iki ↑ 84) Ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % (nuo ↑ 27 iki ↑ 64) Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % (nuo ↑ 37 iki ↑ 58) C _{min} : ↑ 47 % (nuo ↑ 38 iki ↑ 57)	Dėl tenofovro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofovro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofovro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofovro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + darunaviras/ritonaviras (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.) ¹	Ledipasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuviras: AUC: ↓ 27 % (nuo ↓ 35 iki ↓ 18)	Dėl tenofovro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofovro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofovro

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinas intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofovro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	<p>C_{max}: ↓ 37 % (nuo ↓ 48 iki ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 63)</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 50 % (nuo ↑ 42 iki ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (nuo ↑ 54 iki ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (nuo ↑ 49 iki ↑ 70)</p>	<p>dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofovro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas.</p> <p>Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (nuo ↓ 43 iki ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % (nuo ↑ 77 iki ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (nuo ↑ 56 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (nuo ↑ 137 iki ↑ 197)</p>	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)	<p>Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔</p>	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % (nuo ↑ 31 iki ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (nuo ↑ 74 iki ↑ 110)	
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (nuo ↓ 40 iki ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (nuo ↓ 30 iki ↑ 16) Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (nuo ↑ 8 iki ↑ 45) C _{min} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Ribavirinas / tenofoviras dizoproksilis	Ribavirinas: AUC: ↑ 26 % (nuo ↑ 20 iki ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (nuo ↓ 11 iki ↑ 1) C _{min} : NA	Ribavirino dozės koreguoti nereikia.
Antivirusinės medžiagos nuo pūslelinės viruso		
Famcikloviras / emtricitabinas	Famcikloviras: AUC: ↓ 9 % (nuo ↓ 16 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (nuo ↓ 22 iki ↑ 11) C _{min} : NA Emtricitabinas: AUC: ↓ 7 % (nuo ↓ 13 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (nuo ↓ 20 iki ↑ 1) C _{min} : NA	Famcikloviro dozės koreguoti nereikia.
Antimikobakteriniai preparatai		
Rifampicinas / tenofoviras dizoproksilis	Tenofoviras: AUC: ↓ 12 % (nuo ↓ 16 iki ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (nuo ↓ 22 iki ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (nuo ↓ 12 iki ↓ 9)	Dozės koreguoti nereikia.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Norgestimatas / etinilestradiolis /	Norgestimatas:	Norgestimato /

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
tenofoviras dizoproksilis	AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 32 iki ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (nuo ↓ 27 iki ↑ 24) C _{min} : NA Etinilestradiolis AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (nuo ↓ 13 iki ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 6)	etinilestradiolio dozės koreguoti nereikia.
IMUNOSUPRESANTAI		
Takrolimuzas / tenofoviras dizoproksilis/ emtricitabinas	Takrolimuzas: AUC: ↑ 4 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 9) C _{min} : NA Emtricitabinas: AUC: ↓ 5 % (nuo ↓ 9 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (nuo ↓ 17 iki ↓ 5) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↑ 6 % (nuo ↓ 1 iki ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (nuo ↑ 1 iki ↑ 27) C _{min} : NA	Takrolimuzo dozės koreguoti nereikia.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas / tenofoviras dizoproksilis	Metadonas: AUC: ↑ 5 % (nuo ↓ 2 iki ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 14) C _{min} : NA	Metadono dozės koreguoti nereikia.

NA = neapskaičiuota.

¹ Duomenys gauti vaistinio preparato skiriant vienu metu su ledipasviru / sofosbuviru. Vartojant ne vienu metu (su 12 val. pertrauka), gauti panašūs rezultatai.

² Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nedidelis kiekis duomenų (apie 300-1 000 nėštumų baigtis) nerodo su emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksiliu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Todėl jei būtina, galima apsvarstyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojimą nėštumo metu.

Žindymas

Nustatyta, kad emtricitabinas ir tenofoviras išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nėra pakankamai duomenų apie emtricitabino ir tenofoviro poveikį naujagimiams/kūdikiams. Todėl Emtricitabine/tenofovir disoproxil Krk neturi būti vartojamas žindymo metu. Paprastai, kad būtų išvengta ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama jokiais atvejais nemaitinti kūdikių krūtimi.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie emtricitabino/tenofoviro dizoproksilisilio poveikį žmonėms. Tyrimai su gyvūnais

emtricitabino arba tenofoviro dizoprosilio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau asmenis reikia informuoti, kad gydant emtricitabinu ir tenofoviu dizoprosiliu stebėti galvos svaigimai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Manoma, kad dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšys su emtricitabinu ir (arba) tenofoviu dizoprosiliu galimas arba tikėtinas, atvirame, atsitiktinių imčių klinikiniam tyrimo (GS-01-934; žr. 5.1 skyrių) buvo pykinimas (12 %) ir viduriavimas (7 %). Emtricitabino ir tenofoviro dizoprosilio saugumo pobūdis šiame tyrimo atitiko ankstesnę gydymo patirtį su šiais vaistais, kai kiekvienas buvo skiriamas derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšį su gydymu tenofoviu dizoprosilio ir emtricitabino komponentais bent jau galima įtarti remiantis klinikinio tyrimo rezultatais ir duomenimis apie ŽIV-1 infekuotus pacientus, gautais įdiegus vaistą į rinką, išvardytos toliau esančioje 3 lentelėje pagal organų sistemas ir dažnumą. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Reakcijos apibūdinamos kaip labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) arba retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

3 lentelė. Su atskirų tenofoviro dizoprosilio ir emtricitabino komponentų vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų santrauka, remiantis klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką gautais duomenimis

Dažnis	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoprosilis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:</i>		
Dažni:	neutropenija	
Nedažni:	anemija ²	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>		
Dažni:	alerginės reakcijos	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:</i>		
Labai dažni:		hipofosfatemija ¹
Dažni:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Nedažni:		hipokalemija ¹
Reti:		laktacidozė
<i>Psichikos sutrikimai:</i>		
Dažni:	nemiga, nenormalūs sapnai	
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>		
Labai dažni:	galvos skausmas	galvos svaigimas
Dažni:	galvos svaigimas	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>		
Labai dažni:	viduriavimas, pykinimas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Dažni:	padidėjęs amilazės taip pat ir kasos amilazės aktyvumas, padidėjęs serumo lipazės aktyvumas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija	pilvo skausmas, dujų susikaupimas, pilvo pūtimas
Nedažni:		pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:</i>		

Dažnis	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoproksilis
Dažni:	padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) kiekis serume ir (arba) padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) kiekis serume, hiperbilirubinemija	padidėjęs transaminazių kiekis
Reti:		kepenų steatozė, hepatitas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>		
Labai dažni:		bėrimas
Dažni:	pūslinis ir pūlinis bėrimas, makulopapulinis bėrimas, bėrimas, niežulys, dilgėlinė, odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija) ²	
Nedažni:	angioedema ³	
Reti:		angioedema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>		
Labai dažni:	padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas	
Nedažni:		rabdomiolizė ¹ , raumenų silpnumas ¹
Reti:		osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukelianti lūžius) ^{1,3} , miopatija ¹
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:</i>		
Nedažni:		padidėjęs kreatinino kiekis, proteinurija, proksimalinė inkstų tubulopatija, įskaitant Fanconi sindromą
Reti:		inkstų nepakankamumas (ūminis ir lėtinis), ūmi tubulinė nekrozė, nefritas (įskaitant ūmų intersticinį nefritą) ³ , nefrogeninis necukrinis diabetas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>		
Labai dažni:		astenija
Dažni:	skausmas, astenija	

¹ Ši nepageidaujama reakcija gali pasireikšti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Jeigu nėra šios būklės, manoma, kad reakcija nėra susijusi su tenofoviru dizoproksilio vartojimu.

² Dažnai pasitaikė anemija ir labai dažnai – odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija), kai emtricitabinas buvo skiriamas vaikams.

³ Ši nepageidaujama reakcija nustatyta po vaisto pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta emtricitabino atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų su ŽIV infekuotais suaugusiais ar vaikais metu ar atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų, ar tenofoviru dizoproksilio išplėstinio vartojimo programos tenofovirui dizoproksiliui metu. Dažnio kategorija „nedažni“ buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, vartojusių emtricitabiną atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, skaičiumi (n=1 563) ar tenofovirą dizoproksilį randomizuotų kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir išplėstinio vartojimo programos metu, skaičiumi (n=7 319).

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inkstų funkcijos sutrikimas: Kadangi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. gali pakenkti inkstams, rekomenduojama stebėti pacientų inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių). Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praeidavo arba susilpnėdavo, nutraukus tenofoviru dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, nepaisant tenofoviru dizoproksilio vartojimo nutraukimo, kreatinino klirensas sumažėjimas visiškai nepaėjo. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika (pvz., pacientams, kuriems yra pradinių inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, pažengusi ŽIV liga, arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinius vaistus), yra padidėjusi rizika, kad inkstų funkcijos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks, nepaisant tenofoviru dizoproksilio vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Sąveika su didanozinu: nerekomenduojama kartu vartoti tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, nes 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija, tai gali padidinti su didanozino vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių). Retai buvo pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, iš kurių keli buvo mirtini.

Metabolizmo rodmenys: Gydomo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas: ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias infekcijas, sukeltas sąlyginai patogeninių mikroorganizmų. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė: yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Šiai grupei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skirti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Kitos ypatingos pacientų grupės

Asmenys, kurių inkstų funkcija sutrikusi: kadangi tenofoviras dizoproksilis gali sukelti toksinį poveikį inkstams, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. gydomiems asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

ŽIV ir kartu HBV arba HCV infekuoti pacientai: GS-01-934 tyrime nepageidaujamų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio reakcijų pobūdis nedideliame skaičiui ŽIV infekuotų pacientų, kurie buvo kartu infekuoti ir HBV (n=13) arba HCV (n=26), buvo panašus kaip ir pacientams, infekuotiems tik ŽIV. Tačiau pirmoje pacientų grupėje, kaip ir galima buvo tikėtis, dažniau nei vien tik ŽIV infekuotų pacientų grupėje, padidėja AST ir ALT aktyvumas.

Hepatito paūmėjimo atvejai po visiško gydymo nutraukimo: HBV infekuotiems pacientams klinikinių ir laboratorinių hepatito požymių atsirado po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju asmenį reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 skyrių) ir, jeigu reikia, taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą.

Iki 30 % emtricitabino ir maždaug 10 % tenofoviro dozės gali būti pašalinta taikant hemodializę. Nėra žinoma, ar emtricitabinas ir tenofoviras gali būti pašalinti peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistai; priešvirusiniai vaistai, skirti ŽIV infekcijoms gydyti, deriniai. ATC kodas: J05AR03

Veikimo mechanizmas

Emtricitabinas yra nukleozido citidino analogas. Tenofoviras dizoproksilis *in vivo* yra konvertuojamas į tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfatas (nukleotidas), adenzino monofosfato analogas. Tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras yra specifiskai aktyvūs prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV-1 ir ŽIV-2) bei hepatito B virusą.

Emtricitabinas ir tenofoviras ląstelių fermentų fosforilinami iki emtricitabino trifosfato ir tenofoviro difosfato. *In vitro* tyrimai rodo, kad būdami kartu ląstelėse tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras gali būti visiškai fosforilinami. Emtricitabino trifosfatas ir tenofoviro difosfatas konkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, dėl ko nutrūksta DNR grandinė.

Tiek emtricitabino trifosfatas, tiek tenofoviro difosfatas silpnai slopina žinduolių DNR polimerazę ir neturi toksinio poveikio mitochondrijoms *in vitro* ir *in vivo*.

Antivirusinis aktyvumas in vitro

Vartojant emtricitabiną kartu su tenofoviru *in vitro* stebėtas sinergistinis antivirusinis poveikis. Kombinuotame tyrime su proteazių inhibitoriais ir su nukleozidų ir nenukležidų analogų ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, buvo stebimas adityvus - sinergistinis veikimas.

Rezistentiškumas

In vitro: rezistentiškumas *in vitro* kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams emtricitabinui išsivysto dėl M184V/I mutacijos arba tenofoviriui dėl K65R mutacijos. Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I mutacija pasižymi kryžminiu rezistentiškumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofoviriui ir zidovudinui. K65R mutaciją gali selekcionuoti abakaviras ar didanozinas, kas sąlygoja sumažėjusį jautrumą šioms medžiagoms be to lamivudinui, emtricitabinui ir tenofoviriui. Tenofoviro dizoproksilio reikia vengti skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija. Be to, tenofoviras selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštinėje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą abakaviriui, emtricitabinui, lamivudinui ir tenofoviriui. Pacientai, kurių ŽIV-1 turėjo tris ar daugiau su timidino analogais susijusių mutacijų (TAM), įskaitant arba M41L, arba L210W atvirkštinės transkriptazės mutaciją, buvo mažiau jautrūs gydymui tenofoviri dizoproksiliu.

In vivo - ŽIV-1 gydymas: atvirame atsitiktinių imčių klinikiname tyrime (GS-01-934) su antiretrovirusiniais vaistais dar negydytais pacientais, buvo atliktas plazmos ŽIV-1, išskirto iš visų pacientų, kuriems 48, 96 arba 144 savaitėmis arba ankstyvo tiriamojo vaisto vartojimo nutraukimo metu buvo patvirtintas ŽIV RNR kiekis > 400 kopijų/ml, genotipavimas. Po 144 savaitės:

- M184V/I mutacija nustatyta 2/19 (10,5 %) bandinių, išskirtų iš pacientų emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio/efavirenzos grupės, ir 10/29 (34,5 %) bandinių, išskirtų iš lamivudino/zidovudino/efavirenzos grupės (p vertė < 0,05, Fišerio tikslusis testas, palyginantis visus emtricitabino+tenofoviro dizoproksilio grupės ir lamivudino/zidovudino grupės pacientus).
- Tirtuose virusuose nebuvo K65R arba K70E mutacijos.
- Genotipinis viruso rezistentiškumas efavirenzui, daugiausia K103N mutacija, išsivystė 13/19 (68 %) emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio/efavirenzos grupės pacientams ir 21/29 (72 %) lyginamosios grupės pacientams.

Klinikiniai duomenys

Atvirame, atsitiktinių imčių klinikiname tyrime (GS-01-934) antiretrovirusiniais vaistais dar negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai, buvo gydyti emtricitabinu, tenofoviri dizoproksiliu ir efavirenzu, kurių kiekvienas skiriamas vieną kartą per parą (n=255), arba fiksuota lamivudino ir zidovudino derinio doze, kai derinys skiriamas du kartus per parą, o efavirenzas - kartą per parą (n=254). Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupės pacientams nuo 96 iki 144 savaitės buvo skirti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ir efavirenzas. Pradinės atsitiktinių imčių grupių plazmos ŽIV-1 RNR (5,02 ir 5,00 log₁₀ kopijų/ml) ir CD4 kiekio (233 ir 241 ląstelių/mm³) medianos buvo panašios. Šio tyrimo pirminė veiksmingumo išeitis buvo pasiekti ir daugiau nei 48 savaites išlaikyti ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml koncentraciją. Antrinės veiksmingumo analizės po 144 savaitės įtraukė pacientų su ŽIV-1 RNR < 400 ar < 50 kopijų/ml dalį ir CD4 ląstelių kiekio pokytį, lyginant su

pradiniu.

48 savaitės pirminės išeities duomenys parodė, kad emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio ir efavirenzo derinio antivirusinis veiksmingumas didesnis, lyginant su fiksuotu lamivudino, zidovudino ir efavirenzo deriniu, kaip parodyta 4 lentelėje. 144 savaitės antrinės išeities duomenys taip pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. GS-01-934 tyrimo, kuriame antiretrovirusiniais vaistais dar negydytiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, skirtas emtricitabinas, tenofoviras dizoproksilis ir efavirenas, 48 ir 144 savaitės veiksmingumo duomenys.

	GS-01-934 48 savaičių gydymas		GS-01-934 144 savaičių gydymas	
	Emtricitabinas+ tenofoviras dizoproksilis +efavirenas	Lamivudinas+ zidovudinas+efavirenas	Emtricitabinas+ tenofoviras dizoproksilis+efavirenas*	Lamivudinas+ zidovudinas +efavirenas
ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml (VAPL)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p vertė	0,002**		0,004**	
% skirtumas (95 % PI)	11 % (nuo 4 % iki 19 %)		13 % (nuo 4 % iki 22 %)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (VAPL)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
p vertė	0,021**		0,082**	
% skirtumas (95 % PI)	9 % (nuo 2 % iki 17 %)		8 % (nuo -1 % iki 17 %)	
Vidutinis CD4 ląstelių kiekio pokytis, lyginant su pradiniu (ląstelės/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p vertė	0,002 ^a		0,089 ^a	
Skirtumas (95 % PI)	32 (nuo 9 iki 55)		41 (nuo 4 iki 79)	

* Pacientams, gydytiems emtricitabinu, tenofoviro dizoproksiliu ir efavirenu, nuo 96 iki 144 savaitės skirtas emtricitabino/tenofoviras dizoproksilis ir efavirenas.

** p vertė paremta Cochran-Mantel-Haenszel testu, stratifikuotu pradiniam CD4 ląstelių kiekiui.

VAPL=virusologinio atsako praradimo laikas

a: Van Elteren testas

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (M02-418) metu 190 antiretrovirusiniais vaistais anksčiau dar negydytų suaugusiųjų buvo gydyti vieną kartą per parą emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu derinyje su lopinaviru/ritonaviru, vartojamais vieną arba du kartus per parą. Po 48 gydymo savaičių stebėtas ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml 70 % ir 64 % lopinaviro/ritonaviro grupėje atitinkamai vaistą skiriant vieną arba du kartus per parą. Vidutinis CD4 ląstelių kiekio pokytis, lyginant su pradiniu, atitinkamai buvo +185 ląstelės/mm³ ir +196 ląstelės/mm³.

Remiantis ribota klinicine patirtimi su pacientais, infekuotais ir ŽIV, ir HBV nustatyta, kad, skiriant emtricitabiną arba tenofovirą dizoproksilį kombinuotam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui, sumažėja HBV DNR (3 log₁₀ sumažėjimas arba, atitinkamai, nuo 4 iki 5 log₁₀ sumažėjimas) (žr. 4.4 skyrių).

Vaičių populiacija

Emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ŽIV-1 infekcijos gydymui ir priešekspozicinei

profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vienos emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio plėvele dengtos tabletės biologinis ekvivalentiškumas vienai emtricitabino 200 mg kietai kapsulei ir vienai tenofoviro dizoproksilio 245 mg plėvele dengtai tabletei buvo nustatytas po vienkartinės dozės vartojimo nevalgiusiems sveikiems asmenims. Sveikiems asmenims išgėrus emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio, emtricitabinas ir tenofoviro dizoproksilis greitai rezorbuojami ir tenofoviras dizoproksilis verčiamas tenofoviru. Maksimali emtricitabino ir tenofoviro koncentracija kraujo serume susidaro per 0,5-3 valandas išgėrus dozę nevalgius. Jeigu emtricitabino/tenofoviras dizoproksilis vartojamas su maistu, maksimali tenofoviro koncentracija serume susidaro maždaug trimis ketvirčiais valandos vėliau. Vartojant tenofovirą kartu su riebiu ar lengvu maistu, lyginant su jo vartojimu nevalgius, maždaug 35 % padidėja AUC ir 15 % C_{max} . Optimaliai tenofoviro rezorbcijai pasiekti rekomenduojama, jei įmanoma, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

Suleidus į veną emtricitabino ir tenofoviro pasiskirstymo tūris buvo maždaug 1,4 l/kg ir 800 ml/kg atitinkamai. Išgėrus emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, emtricitabinas ir tenofoviras plačiai pasiskirsto organizme. *In vitro* emtricitabino sujungimas su žmogaus plazmos baltymais buvo < 4 % ir nuo koncentracijos intervale 0,02-200 µg/ml nepriklausė. Tenofoviro susijungimas su plazmos ar serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01-25 µg/ml.

Biotransformacija

Emtricitabinas metabolizuojamas ribotai. Emtricitabino biotransformacija apima tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). *In vitro* tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro dizoproksilio, nei tenofoviro CYP450 fermentai neveikia. Be to, nei emtricitabinas, nei tenofoviras *in vitro* neslopina vaistų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent vienas svarbiausių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaistų biotransformacijoje. Taip pat emtricitabinas neslopina fermento uridino-5'-difosfogliukuroniltransferazės, atsakingo už gliukuronizaciją.

Eliminacija

Emtricitabinas daugiausiai šalinamas pro inkstus su šlapimu (maždaug 86 % vartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min. Išgerto emtricitabino pusinės eliminacijos periodas yra apie 10 valandų.

Tenofoviras yra daugiausiai šalinamas pro inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose. Suleidus jo į veną, maždaug 70-80 % nepakitusio tenofoviro išsiskiria su šlapimu. Tiriamas tenofoviro klirensas yra vidutiniškai maždaug 307 ml/min. Apskaičiuota, kad inkstų klirensas yra maždaug 210 ml/min., kas viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirą atlieka aktyvi sekrecija kanalėliuose. Išgerto tenofoviro pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 12-18 valandų.

Senyvi pacientai

Emtricitabino ar tenofoviro farmakokinetikos tyrimai su senyvais asmenimis (vyresniais nei 65 metų amžiaus) atlikti nebuvo.

Lytis

Emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika vyriškos ir moteriškos lyties asmenims panaši.

Etninė grupė

Jokių kliniškai svarbių emtricitabino farmakokinetikos skirtumų dėl etninės grupės nenustatyta. Tenofoviro farmakokinetikos rodikliai skirtingose etninėse grupėse specialiai tirti nebuvo.

Vaikų populiacija

Emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos tyrimų vaikams ir paaugliams (iki 18 metų amžiaus) neatlikta. Tenofoviro farmakokinetikos pokyčiai esant pusiausvyrinei apykaitai įvertinti 8 ŽIV-1 infekuotiems pacientams paaugliams (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kurių kūno svoris ≥ 35 kg, ir 23 ŽIV-1 infekuotiems vaikams, kurių amžius nuo 2 iki < 12 metų. Tenofoviro ekspozicija, nustatyta šiems pacientams vaikams per burną vartojus 245 mg tenofoviro dizoproksilio arba 6,5 mg/kg kūno svorio tenofoviro dizoproksilio dozes per parą iki maksimalios 245 mg dozės, buvo panaši, kaip ir ekspozicija suaugusiųjų, vartojusių 245 mg tenofoviro dizoproksilio vieną kartą per parą dozes, organizmuose. Tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos tyrimų jaunesniems kaip 2 metų vaikams neatlikta. Apskritai, emtricitabino farmakokinetika kūdikiams, vaikams ir paaugliams (nuo 4 mėnesių iki 18 metų amžiaus) yra panaši, kaip ir suaugusiems.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kartu vartojamų atskirų emtricitabino ir tenofoviro preparatų arba emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos duomenų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, yra nedaug. Farmakokinetiniai duomenys buvo daugiausia nustatyti skiriant vienkartinę emtricitabino 200 mg arba tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozes ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu. Inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis buvo nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (KrKl) (normali inkstų funkcija KrKl > 80 ml/min.; lengvo laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl = 50-79 ml/min.; vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl = 30-49 ml/min.; didelio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl = 10-29 ml/min.).

Vidutinė emtricitabino vaisto ekspozicija (% CV) padidėjo nuo 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ asmenims, kurių inkstų funkcija normali, iki 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su lengvu, iki 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su vidutiniu ir iki 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu atitinkamai. Vidutinė tenofoviro vaisto ekspozicija (% CV) padidėjo nuo 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, iki 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su lengvu, iki 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su vidutiniu ir iki 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu atitinkamai.

Emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio skyrimas didesniais laiko intervalais ŽIV-1 infekuotiems pacientams, sergantiems vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, gali sąlygoti didesnę maksimalią koncentraciją plazmoje ir mažesnę C_{\min} , lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Tiriamiesiems, sergantiems galutiniu inkstų nepakankamumu (GIN), kuriems reikalinga hemodializė, tarp dializių tenofoviro vaisto ekspozicija po 72 valandų labai padidėja iki 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabinui ir per 48 valandas iki 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirui. KrKlSiekiant įvertinti tenofoviro dizoproksilio ir emtricitabino saugumą, antivirusinį poveikį bei farmakokinetiką, buvo atliktas nedidelis klinikinis tyrimas ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pasireiškė inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientų pogrupyje, kuriame pradinis kreatinino klirensas buvo 50-60 ml/min. ir kuriems vaisto buvo vartojama vieną kartą per parą, tenofoviro ekspozicija sustiprėjo 2-4 kartus ir pablogėjo inkstų funkcija.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio farmakokinetika tiriamiesiems, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, tirta nebuvo.

Emtricitabino farmakokinetika neinfekuotiems HBV asmenims, sergantiems įvairaus laipsnio kepenų nepakankamumu, tirta nebuvo. Apskritai, emtricitabino farmakokinetika HBV infekuotiems asmenims buvo panaši ir sveikiems, ir ŽIV infekuotiems pacientams.

Vienkartinė 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė buvo skirta ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems su skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu, nustatyta pagal *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikaciją. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tenofoviro farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi, taigi dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims vidutinė (% CV) tenofoviro C_{\max} buvo 223 (34,8 %) ng/ml , $\text{AUC}_{0-\infty}$ - 2 050 (50,8 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi, C_{\max} buvo 289 (46,0 %) ng/ml , $\text{AUC}_{0-\infty}$ - 2 310 (43,5 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, o tiriamiesiems su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu C_{\max} buvo 305 (24,8 %) ng/ml , $\text{AUC}_{0-\infty}$ - 2 740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Emtricitabinas: įprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo,

genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tenofoviras dizoproksilis: įprastų tenofoviro dizoproksilio farmakologinio saugumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu KMT (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jaunoms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ar suaugusių pacientų ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po preparato skyrimo po oda (≥ 40 kartų viršijančiai ekspoziciją pacientams). Pokyčiai, nustatyti tyrimuose su žiurkėmis ir beždžionėmis, rodo su veikliąja medžiaga susijusį fosfatų absorbcijos sumažėjimą žarnyne kartu su galimu antriniu KMT sumažėjimu.

Genotoksiškumo tyrimais nustatytas poveikis atliekant pelių limfomos tyrimą *in vitro*, neaiškus poveikis atliekant Ames testą su viena iš padermių ir silpnas poveikis atliekant UDS testą pirminiuose žiurkių hepatocituose. Tačiau poveikio nenustatyta atliekant *in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą.

Atliekant geriamojo vaisto kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatytas tik nedidelis dvylikapirštės žarnos navikų išsivystymo dažnis, pelėms duodant ypač didelę dozę. Tikėtina, kad šie navikai žmogui nėra svarbūs.

Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokio poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimą, duodant toksines patelei dozes, buvo nustatyta, kad tenofoviras dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys: vieno mėnesio trukmės arba trumpesni šių dviejų veikliųjų medžiagų derinio genotoksiškumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimai, lyginant su atskirų komponentų tyrimais, toksinio poveikio padidėjimo neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės pagrindas

Pregelifikuotas krakmolos
Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Natrio stearilo fumaratas
Stearino rūgštis

Plėvelė

Hipromeliozė 5 cP
Titano dioksidas (E 171)
Makrogolis
Indigokarmino aliuminio dažai (E 132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Tinkamumo laikas po buteliuko pirmo atidarymo: 1 mėnuo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės

Nelaikyti aukštesnėje nei 30°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

DTPE buteliukas

Nelaikyti aukštesnėje nei 30°C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinės plokštelės

OPA/Al/PE+DES/ - Aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės dydis: 28 ir 84 plėvele dengtos tabletės.

DTPE buteliukas

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno uždoriu ir integruotu silikagelio sausikliu.

Pakuotės dydis: 30 plėvele dengtų tablečių (1x30) ir 90 plėvele dengtų tablečių (3x30).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Lizdinės plokštelės

28 plėvele dengtos tabletės: EU/1/17/1182/001

84 plėvele dengtos tabletės: EU/1/17/1182/003

Buteliukas

30 plėvele dengtos tabletės: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) plėvele dengtos tabletės: EU/1/17/1182/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2017 m.balandžio mėn. 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems gydytojams, ketinantiems skirti ir (arba) naudoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. suaugusiems pacientams, bus pateiktas gydytojams skirtas informacinis rinkinys, į kurį įeina Preparato charakteristikų santrauka ir atitinkama toliau nurodyta informacinė brošiūra:

- informacinė brošiūra apie ŽIV ir inkstų ligas

Informacinėse brošiūrose apie ŽIV ir inkstų ligas turi būti pateikiama ši pagrindinė informacija:

- Kad ŽIV užkrėstiems pacientams yra padidėjusi inkstų ligos rizika, susijusi su preparatu, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio, pvz., Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., vartojimu
- Kad pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. galima paskirti tik tuo atveju, jei gydymo galima nauda viršija galimą riziką
- Kad reikia vengti skirti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kartu su nefrotoksiniais vaistiniais preparatais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Jei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. yra būtina skirti kartu su nefrotoksiniais vaistiniais preparatais, inkstų funkciją reikia atidžiai stebėti pagal rekomenduojamą
- Kad prieš pradedant gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. reikia įvertinti pacientų pradinę inkstų funkciją
- Reguliaraus inkstų funkcijos stebėjimo svarba gydymo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. metu
- Rekomenduojamas inkstų funkcijos stebėjimo grafikas, atsižvelgiant į papildomus inkstų funkcijos sutrikimo buvimo ar nebuvimo rizikos veiksnius
- Nurodymai dėl kreatinino klirensa logaritminės liniuotės naudojimo

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ/lizdinių plokštelių ir buteliuko

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (atitinka 300,7 mg tenofoviro dizoproksilio sukcinato arba 136 mg tenofoviro).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės.

lizdinės plokštelės:

28 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

buteliukai:

30 plėvele dengtų tablečių

90 (3 buteliukai po 30) plėvelę dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki (mm/MMMM)

buteliukas

Tinkamumo laikas po buteliuko pirmo atidarymo: 1 mėnuo.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

lizdinės plokštelės:

Nelaikyti aukštesnėje nei 30°C temperatūroje

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

buteliukas:

Nelaikyti aukštesnėje nei 30°C temperatūroje

Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

lizdinės plokštelės

28 plėvele dengtos tabletės: EU/1/17/1182/001

84 plėvele dengtos tabletės: EU/1/17/1182/003

buteliukas

30 plėvele dengtos tabletės: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) plėvele dengtos tabletės: EU/1/17/1182/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (OPA/Al/PE+DES–Al FOIL)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP (mm/MMMM)

4. SERIJOS NUMERIS

Lot (numeris)

5. KITA

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (atitinka 300,7 mg tenofoviro dizoproksilio sukcinato arba 136 mg tenofoviro).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės.

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki (mm/MMMM)

Tinkamumo laikas po buteliuko pirmo atidarymo: 1 mėnuo.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Nelaikyti aukštesnėje nei 30°C temperatūroje
Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės Emtricitabinas, tenofoviras dizoproksilis (Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Kaip vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ir kam jis vartojamas

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos – *emtricitabinas* ir *tenofoviras dizoproksilis*. Abi šios veikliosios medžiagos yra *antiretrovirusiniai* vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti. Emtricitabinas yra *nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*, o tenofoviras – *nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*. Tačiau paprastai abu yra žinomi kaip NATI ir veikia trikdydami normalią fermento (atvirkštinės transkriptazės), kuris yra būtinas viruso reproduktivumui, veiklą.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skiriamas 1-ojo tipo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijai** suaugusiems nuo 18 metų amžiaus gydyti.
- ŽIV infekcijai gydyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. visuomet turi būti vartojamas derinyje su kitais vaistais.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. galima vartoti vietoj atskirai vartotų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio tokiomis pat dozėmis.

Žmonės, kurie užsikrėtę ŽIV, vis dar gali užkrėsti ŽIV kitus žmones net ir vartodami šį vaistą, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

Šis vaistas neišgydo ŽIV infekcijos. Vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

2. Kas žinotina prieš vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartoti negalima ŽIV gydyti arba užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti, jeigu yra alergija emtricitabinui, tenofovirui, tenofoviro dizoproksilio sukcinatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu taip yra, nedelsiant pasakykite gydytojui.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ŽIV gydyti:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. gali pakenkti inkstams.** Prieš pradėdamas gydymą ir gydymo metu gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus inkstų funkcijai įvertinti. Jeigu sergate inkstų ligomis arba tyrimai rodo inkstų ligas, pasakykite apie tai gydytojui. Jeigu Jūsų inkstų funkcija sutrikusi, gydytojas gali patarti nustoti vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. arba, jeigu jau sergate ŽIV, vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. rečiau. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartoti nerekomenduojama, jei sergate sunkia inkstų liga arba Jums taikoma dializė.

Poveikis kaulams (kuris kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*).
- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kurie taip pat serga kepenų ligomis (tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ir C), gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnė rizika sunkioms ir net mirtinoms kepenų komplikacijoms išsivystyti. Jeigu sergate hepatitu B arba C, gydytojas atidžiai parinks Jums geriausią gydymo režimą.
- **Sužinokite, ar nesate užsikrėtę hepatito B virusu (HBV)** prieš pradėdami vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Jeigu sergate HBV infekcija, yra didelė kepenų sutrikimų rizika, nustojus vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., nepriklausomai nuo to, ar sergate ir ŽIV. Svarbu, kad nenustotumėte vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., nepasitarę su gydytoju: žr. 3 skyriuje poskyrį „*Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.*“.
- **Jeigu Jūs esate vyresni nei 65 metų,** pasakykite apie tai gydytojui. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nebuvo tirtas vyresniems nei 65 metų pacientams.
- **Jeigu netoleruojate laktozės** (žr. „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sudėtyje yra laktozės“ toliau šiame skyriuje), **pasakykite apie tai gydytojui.**

Vaikams ir paaugliams

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartoti negalima, jeigu jau vartojate kitus vaistus, kurių sudėtyje yra Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. komponentų (emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio) arba kitus priešvirusinius vaistus, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, lamivudino ar adefoviro dipivoksilio.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojimas kartu su kitais vaistais, galinčiais pakenkti inkstams: ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, o būtent tai yra

- aminoglikozidai (bakterinei infekcijai gydyti)
- amfotericinas B (grybelinei infekcijai gydyti)
- foskarnetas (virusinei infekcijai gydyti)
- gancikloviras (virusinei infekcijai gydyti)
- pentamidinas (infekcijoms gydyti)
- vankomicinas (bakterinei infekcijai gydyti)
- interleukinas-2 (vėžiui gydyti)
- cidofoviras (virusinei infekcijai gydyti)

- nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti)

Jeigu ŽIV infekcijai gydyti vartojate kitą antivirusinį vaistą, vadinamą proteazės inhibitoriumi, gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų atidžiai stebėti Jūsų inkstų funkciją.

Taip pat svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate ledipasvirą / sofosbuvirą hepatito C infekcijai gydyti.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojimas kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti): vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kartu su kitais antivirusiniais vaistais, turinčiais didanozino, gali padidėti didanozino koncentracija kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Retai buvo paminėti kasos uždegimo ir laktacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukelia mirtį, kartu vartojant vaistus, sudėtyje turinčius tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar jis Jus gydys tenofoviro ir didanozino kombinacijomis.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojimas su maistu ir gėrimais

- Jeigu įmanoma, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. turėtų būti išgeriamas su maistu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Klinikinių duomenų apie emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio vartojimą nėštumo laikotarpiu nepakanka, jis tokiu atveju paprastai nėra vartojamas, nebent tai absoliučiai būtina.
- Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., turite naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę apsisaugoti nuo nėštumo.
- Jei esate nėščia ar planuojate pastoti, klauskite gydytojo apie galimą nepageidaujamą poveikį, naudą ir pavojų, kurį Jums ir Jūsų vaikui gali sukelti gydymas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

Jei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. gydomoms moterims negalima žindyti kūdikių.** Tai būtina dėl to, kad veikliosios šio vaisto medžiagos patenka į moters pieną.
- Jeigu Jūs esate ŽIV infekuota moteris, rekomenduojama nežindyti kūdikio, kad neperduotumėte viruso kūdikiui per pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. Jums svaigsta galva, **negalima vairuoti** ir valdyti mechanizmų.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sudėtyje yra laktozės

Jei žinote, kad netoleruojate laktozės arba jei Jums Jūsų gydytojas yra sakęs, kad jūs netoleruojate kitų

angliavandenių, pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti šį vaistinį preparatą.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg) tabletėje, t.y. iš esmės "be natrio".

3. Kaip vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- **Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dozė yra:

- **Suaugusiems:** po vieną tabletę per parą. Jeigu įmanoma, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. turėtų būti išgeriamas su maistu.

Jeigu Jums sunku nuryti, šaukšto galu galite atsargiai sutraiškyti tabletę. Miltelius sumaišykite su maždaug 100 ml (pusė stiklinės) vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių ir nedelsiant išgerkite.

- **Visuomet vartokite gydytojo rekomenduojamą vaisto dozę.** Taip bus užtikrinamas visiškas vaisto efektyvumas ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė gydytojas.
- Gydytojas skirs Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Prašome perskaityti kitų antiretrovirusinių vaistų pakuočių lapelius, kuriuose bus nurodyta, kaip juos vartoti.

Kreipkitės į gydytoją, jeigu turite klausimų apie tai, kaip galėtumėte apsisaugoti nuo užsikrėtimo ŽIV arba kaip apsisaugoti nuo perdavimo ŽIV kitiems žmonėms.

Ka daryti pavartojus per didelę Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dozę, pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite konteinerį su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Svarbu nepraleisti nė vienos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dozės.

- **Jeigu praleistą dozę pastebėjote nepraėjus 12 valandų** nuo įprastinio Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojimo laiko, kuo greičiau išgerkite tabletę, pageidautina su maistu. Tada vartokite kitą dozę įprastu metu.
- **Jeigu praleistą dozę pastebėjote praėjus 12 ar daugiau valandų nuo įprastinio** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojimo laiko, praleistosios dozės nevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę, pageidautina su maistu, įprastu metu.

Jeigu vėmėte 1 valandos laikotarpyje po Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. išgėrimo, išgerkite kitą tabletę. Jeigu praėjo daugiau nei 1 valanda, kitos tabletės gerti nereikia.

Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- Nustojus vartoti tabletes gali sumažėti ŽIV gydymo, kurį paskyrė gydytojas, veiksmingumas.

Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. prieš tai nepasitarę su gydytoju.

- **Jeigu sergate hepatitu B**, labai svarbu nenutraukti gydymo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nepasitarus su gydytoju. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., kraujo tyrimai arba simptomai rodė hepatito pablogėjimą. Jums gali reikti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, kuriems yra toli pažengusi kepenų liga ar cirozė, nes dėl to gali paūmėti hepatitas, o tai gali būti pavojinga gyvybei.

Nedelsdami pasakykite gydytojui apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis:

- **Laktatacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) – tai retas, bet galintis kelti pavojų gyvybei šalutinis poveikis. Laktatacidozė dažniau pasireiškia moterims, ypač jei jos turi antsvorio, ir kepenų ligomis sergantiems žmonėms. Toliau išvardinti požymiai gali būti laktatacidozės simptomai:
 - gilus, dažnas kvėpavimas
 - mieguistumas
 - pykinimas, vėmimas
 - pilvo skausmas

Jeigu manote, kad Jums gali būti laktatacidozė, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

- **Bet kokie uždegimo arba infekcijos požymiai.** Tam tikriems pacientams, turintiems pažengusią ŽIV infekciją (AIDS) ir anksčiau turėjusiems oportunistinių infekcijų (infekcijų, kuriomis serga silpną imuninę sistemą turintys žmonės), greitai po ŽIV infekcijos gydymo pradžios gali pasireikšti ankstesnių infekcijų požymių ir uždegimo simptomų. Manoma, kad šių simptomų pasireiškia dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, dėl kurio organizmas gali kovoti su infekcijomis, kuriomis galėjo būti sergama be akivaizdžių simptomų.
- **Autoimuninių sutrikimų**, kai imuninė sistema atakuoja sveikus kūno audinius, taip pat gali pasireikšti pradėjus vartoti vaistų ŽIV infekcijai gydyti. Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Stebėkite, ar neišsivystė infekcijos požymių arba kitų simptomų, pvz.:
 - raumenų silpnumas;
 - silpnumas, prasidedantis plaštakose ir pėdose ir plintantis į liemenį;
 - palpitacijos, drebulys arba padidėjęs aktyvumas.

Pastebėję šiuos arba bet kokius kitus uždegimo arba infekcijos simptomus, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- viduriavimas, vėmimas, pykinimas
- galvos svaigimas, galvos skausmas
- bėrimas
- silpnumo jausmas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje
- padidėjusį kreatinkinazės aktyvumą

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- skausmas, pilvo skausmas
- miego sutrikimas, nenormalūs sapnai
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio, išsipūtimo jausmu, pilvo pūtimu
- bėrimas (įskaitant raudonas dėmeles ar spuogelius, kartais su pūslelėmis ir odos pabrinkimu), kas gali rodyti alerginę reakciją, niežulys, odos spalvos pokyčiai, įskaitant odos patamsėjimą lopais
- kitos alerginės reakcijos: švokščiantis alsavimas, patinimas ar apsvaigimas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį leukocitų kiekį kraujyje (sumažėjus leukocitų kiekiui kraujyje Jūs galite tapti imlesnis infekcijai)
- padidėjusį trigliceridų (riebių rūgščių) kiekį, tulžies pigmentų ar cukraus kiekį kraujyje
- kepenų ar kasos sutrikimus

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- pilvo skausmas, sukeltas kasos uždegimo
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas
- anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis)
- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas, kuris gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje
- šlapimo pokyčius

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- laktatacidozė (žr. *Galimas sunkus šalutinis poveikis*)
- kepenų suriebėjimas
- odos ar akių pageltimas, niežulys arba pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo
- inkstų uždegimas, padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys, inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimai
- kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeliantis lūžius)
- nugaros skausmas, sukeltas inkstų ligos

Su inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimais gali būti susijęs raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeliantis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas.

Jeigu pasireiškė arba pasunkėjo bet kuris pirmiau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas.

- **Kaulų ligos.** Vartojant kombinuotų antiretrovirusinių vaistų, pvz., emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama *kaulų nekroze* (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Ilgas tokių vaistų vartojimas, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio gėrimas, labai silpna imuninė sistema ir atsvaris – tai gali būti keli iš daugelio rizikos veiksnių, dėl kurių gali išsivystyti ši liga. Kaulų nekrozės požymiai:
 - sąnarių sustingimas;
 - sąnarių (ypač klubų, kelių ir pečių) gėlimas ir skausmas;

- pasunkėję judesiai.

Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.

ŽIV gydymo metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po {Tinka iki} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinės plokštelės

Nelaikyti aukštesnėje nei 30°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Buteliukas

Nelaikyti aukštesnėje nei 30°C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Tinkamumo laikas po buteliuko pirmo atidarymo: 1 mėnuo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra *emtricitabinas* ir *tenofoviras dizoproksilis*. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (atitinka 300,7 mg tenofoviro dizoproksilio sukcinato arba 136 mg tenofoviro).
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės branduolys: pregelifikuotas krakmolos, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, natrio stearilo fumaratas, stearino rūgštis.
Tabletės apvalkalas: hipromeliozė 5 cP, titano dioksidas (E 171), makrogolis, indigokarmino aliuminio dažai (E 132). Žr. 2 skyrių „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sudėtyje yra laktozės“.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. išvaizda ir kiekis pakuotėje

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra mėlynos, ovalo formos, abipus išgaubtos 20 mm x 10 mm dydžio.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tiekiamas kartoninėse dėžutėse po 28 ir 84 plėvele dengtas tabletes lizdinėje plokštelėje.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių, su plastikiniu dangteliu su silikagelio sausiklio, kuris padeda apsaugoti tabletes. Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: dėžutėse yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas:

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

Gamintojai:

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.