

**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 suaugusiesiems gydyti skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. taip pat skirtas ŽIV-1 infekuotiems paaugliams, kuriems dėl atsparumo nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) arba toksinio poveikio negalima skirti pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

#### Dozavimas

*Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg: 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 vengiama, reikia suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu vengiama praėjus daugiau kaip 1 valandai nuo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojimo, antros dozės vartoti negalima.

#### Ypatingos populiacijos

*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).

*Suaugusieji, kurių inkstų funkcija sutrikusi:*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. asmenims, kurių kreatinino klirensas (KrKl) yra < 80 ml/min., galima skirti tik tuomet, jei galima naudoti viršija galimą riziką. Žr. 1 lentelę.

#### **1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos suaugusiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi**

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

*Vaikai, kurių inkstų funkcija sutrikusi:*

Jaunesniems kaip 18 metų amžiaus asmenims, turintiems inkstų funkcijos sutrikimų, vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

*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 12 metų dar neištirti (žr. 5.2 skyrių).

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Pageidautina vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. su maistu.

Plėvele dengtas 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**

#### 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 ŽIV perdavimo nuo užsikrėtusių asmenų kitiems, 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 nepageidaujamos reakcijos 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 arba sofosbuviru ir velpatasviru*“.

Tenofoviras dizoproksilis skirtas HBV gydyti, o farmakodinamikos tyrimų metu nustatytas emtricitabino veiksmingumas prieš HBV, tačiau emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas lėtine HBV infekcija sergantiems pacientams specialiai neištirti.

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 dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems sunkiomis kepenų ligomis, neištirti. 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 ir kaulams suaugusiems

#### *Poveikis inkstams*

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

#### *Inkstų funkcijos stebėjimas*

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 savaitių, 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“.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimų gydymas ŽIV-1 infekuotiems pacientams*

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 pavyzdžiui, osteomaliacija, galinti pasireikšti nuolatinio ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir retais atvejais prisidėti prie kaulų lūžių, gali būti susiję su tenofoviro disoproksilio sukelta proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių).

Dėl tenofoviro disoproksilio vartojimo gali sumažėti kaulų mineralinis tankis (KMT).

Jeigu įtariami arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į atitinkamą specialistą patarimo.

#### *ŽIV-1 infekcijos gydymas*

144 savaitių trukmės kontroliuojamo klinikinio tyrimo (GS-99-903) su antiretrovirusiniais vaistais dar negydytais pacientais metu, kai buvo lyginamas tenofoviro disoproksilio ir stavudino, vartojamų kartu su lamivudinu ir efavirenzu, poveikis, abeiose gydymo grupėse buvo nustatytas nedidelis šlaunikaulio ir stuburo KMT sumažėjimas. Stuburo KMT sumažėjimas ir kaulų biologinių žymenų kiekio pokyčiai, palyginti su pradiniais duomenimis, 144 savaitę buvo gerokai didesni tenofoviro disoproksilio gydytoje grupėje. Šlaunikaulio KMT sumažėjimas buvo gerokai didesnis šioje grupėje iki 96 savaitės. Tačiau per 144 gydymo savaites šio tyrimo metu nenustatyta didesnės lūžių rizikos ar kliniškai reikšmingų kaulų pokyčių.

Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas tenofoviro disoproksiliu kaip dalis gydymo sustiprintu

proteazių inhibitoriumi. Apskritai, atsižvelgiant į su tenofoviru dizoproksiliu siejamus kaulų pokyčius ir tai, kad ilgalaikių duomenų apie tenofoviru dizoproksilio įtaką kaulų sveikatai ir lūžių rizikai nepakanka, osteoporoze sergantiems pacientams, kuriems yra didelė lūžių rizika, reikia apsvarstyti galimybę skirti kitą gydymą.

#### Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijai

Ilgalaikis tenofoviru dizoproksilio poveikis inkstams ir kaulams gydant ŽIV-1 infekciją vaikų populiacijoje kelia tam tikrą abejonę. Be to, negalima visiškai užtikrinti, kad toksinis poveikis inkstams išnyks.

Siekiant įvertinti emtricitabino/tenofoviru vartojimo ŽIV-1 infekcijos gydymui arba priešekspozicinei profilaktikai naudoti ir rizikos santykį, parinkti tinkamą stebėjimą gydymo metu (įskaitant sprendimą nutraukti gydymą) ir svarstant papildomo gydymo poreikį konkrečiu atveju, rekomenduojama taikyti daugiadalykį metodą.

#### *Poveikis inkstams*

Gauta pranešimų apie klinikiniame tyrime GS-US-104-0352 ŽIV-1 infekuotiems vaikams nuo 2 iki < 12 metų pasireiškusias nepageidaujamas inkstų reakcijas, susijusias su proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

#### *Inkstų funkcijos stebėjimas*

Prieš gydymą reikia įvertinti inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) ir ją stebėti vartojimo metu, kaip ir suaugusiesiems (žr. pirmiau).

#### *Inkstų funkcijos sutrikimų gydymas*

Patvirtinus, kad fosfatų kiekis serume yra < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), bet kuriam pacientui vaikui, gaunančiam Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai iširti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių apie proksimalinę tubulopatiją). Jeigu įtariami arba aptinkami inkstų pokyčiai, reikia kreiptis į nefrologą dėl galimo emtricitabino/tenofoviru vartojimo nutraukimo. Nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

#### *Skyrimas kartu ir toksinio poveikio inkstams rizika*

Taikomos tokios pačios rekomendacijos kaip suaugusiesiems (žr. poskyrį „Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais“ toliau).

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Jaunesniems kaip 18 metų asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių). Gydymo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima pradėti pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir reikia nutraukti pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutriko vartojimo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. metu.

#### *Poveikis kaulams*

Dėl tenofoviru dizoproksilio vartojimo gali sumažėti KMT. Su tenofoviru dizoproksilio poveikiu susijusių KMT pokyčių įtaka ilgalaikiai kaulų sveikatai ir būsimų kaulų lūžių rizikai nėra aiški (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu įtariami arba aptinkami kaulų pokyčiai bet kuriam emtricitabino/tenofoviru vartojančiam pacientams vaikams, reikia kreiptis į endokrinologą ir (arba) nefrologą.

#### 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 preparato 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 metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, 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 sutrikimų. 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 ir autoimuninis hepatitas) 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 atveju 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 yra būtina skirti kartu su nefrotoksinais vaistiniais preparatais, inkstų funkciją reikia stebėti kas savaitę.

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinais 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 tenofovirą 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, tenofoviro 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, tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro 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, sofosbuviru and velpatasviru arba sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru*

Nustatyta, kad vartojant tenofovirą dizoproksilį kartu su ledipasviru / sofosbuviru ar sofosbuviru velpatasviru arba sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru padidėja tenofoviro koncentracija plazmoje, ypač kartu taikant ŽIV gydymo schemą, į kurią įeina tenofoviras dizoproksilio ir farmakokinetiką stiprinanti medžiaga (ritonaviras arba kobicistatas).

Tenofoviro dizoproksilio saugumas kartu vartojant ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą ir velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą 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 ar sofosbuvirą ir velpatasvirą kartu su tenofoviru dizoproksiliu ir sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi, nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofoviru dizoproksiliu.

*Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu:*

Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

### 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 dizoproksilio 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.

### Laktozė

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

### Natris

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis



beveik neturi reikšmės.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

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 tenofovirus 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 nefrotoksinais 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 atskirojų sudedamųjų dalių sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> 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)
<b>ANTIINFEKCINIAI</b>		
<b>Antiretrovirusiniai</b>		
<b>Proteazių inhibitoriai</b>		

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Atazanaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 iki ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50 iki ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46 iki ↑ 10)  Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro 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 dizoproksilis (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviras: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro 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 dizoproksilis (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviras/ritonaviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % (nuo ↑ 25 iki ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 % (nuo ↑ 37 iki ↑ 66)	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro 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.	
<b>NATI</b>		

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> 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)
Didanozinas/tenofoviras dizoproksilis	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	Nerekomenduojama kartu vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ir didanozino (žr. 4.4 skyrių).  Padidėjusi sisteminė didanozino ekspozicija 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.
Didanozinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Lamivudinas / tenofoviras dizoproksilis	Lamivudinas: AUC: ↓ 3 % (nuo ↓ 8 iki ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (nuo ↓ 44 iki ↓ 12) C <sub>min</sub> : NA  Tenofoviras: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 15 iki ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (nuo ↓ 96 iki ↑ 108) C <sub>min</sub> : NA	Lamivudino ir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kartu vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Efavirenas / tenofoviras dizoproksilis	Efavirenas: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 7 iki ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 2) C <sub>min</sub> : NA  Tenofoviras: AUC: ↓ 1 % (nuo ↓ 8 iki ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (nuo ↓ 6 iki ↑ 22) C <sub>min</sub> : NA	Efavireno dozės koreguoti nereikia.
<b>ANTIINFEKČINIAI</b>		
<b>Antivirusinės medžiagos nuo hepatito B viruso (HBV)</b>		

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> 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)
Adefoviro dipivoksilis / tenofoviras dizoproksilis	<p>Adefoviro dipivoksilis: AUC: ↓ 11 % (nuo ↓ 14 iki ↓ 7) C<sub>max</sub>: ↓ 7 % (nuo ↓ 13 iki ↓ 0) C<sub>min</sub>: NA</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↓ 2 % (nuo ↓ 5 iki ↑ 0) C<sub>max</sub>: ↓ 1 % (nuo ↓ 7 iki ↑ 6) C<sub>min</sub>: NA</p>	Adefoviro dipivoksilio ir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kartu vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).
<b>Antivirusinės medžiagos nuo hepatito C viruso</b>		
<p>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.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↑ 96 % (nuo ↑ 74 iki ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68 % (nuo ↑ 54 iki ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118 % (nuo ↑ 91 iki ↑ 150)</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 49)</p> <p>Atazanaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (nuo ↑ 45 iki ↑ 84)</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 % (nuo ↑ 27 iki ↑ 64)</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % (nuo ↑ 37 iki ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47 % (nuo ↑ 38 iki ↑ 57)</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas.</p> <p>Jei kitų alternatyvų nėra, toki derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>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.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↓ 27 % (nuo ↓ 35 iki ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37 % (nuo ↓ 48 iki ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	<p>Darunaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 63)</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 50 % (nuo ↑ 42 iki ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64 % (nuo ↑ 54 iki ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59 % (nuo ↑ 49 iki ↑ 70)</p>	<p>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>
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (nuo ↓ 43 iki ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % (nuo ↑ 77 iki ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (nuo ↑ 56 iki ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (nuo ↑ 137 iki ↑ 197)</p>	<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).</p>
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> 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)
	GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabinas: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rilpivirinas: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % (nuo ↑ 31 iki ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91 % (nuo ↑ 74 iki ↑ 110)	funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + dolutegraviras (50 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS 331007 <sup>2</sup> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ledipasviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Dolutegraviras AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabinas: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviras: AUC: ↑ 65% (↑ 59 to ↑ 71) C <sub>max</sub> : ↔: ↑ 61% (↑ 51 to ↑ 72) C <sub>min</sub> : ↑ 115% (↑ 105 to ↑ 126)	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).
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanaviras/ritonaviras (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabinas/ tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS 331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / ledipasviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	<p>C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 37 to ↑ 49)</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↑ 142% (↑ 123 to ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41 to ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257 to ↑ 350)</p> <p>Atazanaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20 to ↑ 61)</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% (↑ 15 to ↑ 44)</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43 to ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 31 to ↑ 48)</p>	<p>susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / ledipasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.</p> <p>Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + darunaviras/ritonaviras (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabinas/tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↓ 28% (↓ 34 to ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46 to ↓ 29)</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 35 to ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.</p> <p>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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofoviru disoproksil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	Tenofovirus: AUC: ↑ 39% (↑ 33 to ↑ 44) C <sub>max</sub> : ↑ 55% (↑ 45 to ↑ 66) C <sub>min</sub> : ↑ 52% (↑ 45 to ↑ 59)	
Sofosbuvirus/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + lopinaviras/ritonaviras (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabinas/ tenofovirus dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvirus: AUC: ↓ 29% (↓ 36 to ↓ 22) C <sub>max</sub> : ↓ 41% (↓ 51 to ↓ 29)  GS 331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 30% (↓ 41 to ↓ 17) C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 43 to ↑ 85)  Lopinaviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonaviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabinas: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovirus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 42% (↑ 27 to ↑ 57) C <sub>min</sub> : ↔	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir lopinaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.  Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuvirus/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviras (400 mg b.i.d) + emtricitabinas/ tenofovirus dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvirus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS 331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Raltegraviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> 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)
	<p>C<sub>min</sub>: ↓ 21% (↓ 58 to ↑ 48)</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40% (↑ 34 to ↑ 45) C<sub>max</sub>: ↑ 46% (↑ 39 to ↑ 54) C<sub>min</sub>: ↑ 70% (↑ 61 to ↑ 79)</p>	
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 to ↑ 67)</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↓ 53% (↓ 61 to ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 to ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 to ↓ 48)</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 81% (↑ 68 to ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 to ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 to ↑ 143)</p>	Kartu vartojant sofosbuvirą / velpatasvirą ir efavirenzą, tikėtinas velpatasviro koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. Gydomo sofosbuviru / velpatasviru nerekomenduojama derinti su gydymo režimais, kurių metu vartojama efavirenzas.
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔</p>	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksilu 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rilpivirinas: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviras: AUC: ↑ 40% (↑ 34 to ↑ 46) C <sub>max</sub> : ↑ 44% (↑ 33 to ↑ 55) C <sub>min</sub> : ↑ 84% (↑ 76 to ↑ 92)	
Sofosbuviras /velpatasviras / voksilapreviras (400 mg / 100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + darunaviras (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 30 % C <sub>min</sub> : N/A  GS 331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : N/A  Velpatasviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Voksilapreviras: AUC: ↑ 143 % C <sub>max</sub> : ↑ 72 % C <sub>min</sub> : ↑ 300 %  Darunaviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 34 %  Ritonaviras: AUC: ↑ 45 % C <sub>max</sub> : ↑ 60 % C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabinas: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviras: AUC: ↑ 39 % C <sub>max</sub> : ↑ 48 % C <sub>min</sub> : ↑ 47 %	Padidėjus tenofoviro ekspozicijai plazmoje kartu vartojant tenofovirą dizoproksilį su sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru bei darunaviru ir ritonaviru, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas, jį skiriant kartu su sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru bei farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru ar kobicistatu), nenustatytas.  Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenas / emtricitabinas /	Sofosbuviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 % (nuo ↓ 40 iki ↑ 10)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka d.d. (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 % (nuo ↓ 30 iki ↑ 16)  Efavirenzas: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabinas: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % (nuo ↑ 8 iki ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	
Ribavirinas / tenofoviras dizoproksilis	Ribavirinas: AUC: ↑ 26 % (nuo ↑ 20 iki ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (nuo ↓ 11 iki ↑ 1) C <sub>min</sub> : NA	Ribavirino dozės koreguoti nereikia.
<b>Antivirusinės medžiagos nuo pūslelinės viruso</b>		
Famcikloviras / emtricitabinas	Famcikloviras: AUC: ↓ 9 % (nuo ↓ 16 iki ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (nuo ↓ 22 iki ↑ 11) C <sub>min</sub> : NA  Emtricitabinas: AUC: ↓ 7 % (nuo ↓ 13 iki ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (nuo ↓ 20 iki ↑ 1) C <sub>min</sub> : NA	Famcikloviro dozės koreguoti nereikia.
<b>Antimikobakteriniai preparatai</b>		
Rifampicinas / tenofoviras dizoproksilis	Tenofoviras: AUC: ↓ 12 % (nuo ↓ 16 iki ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16 % (nuo ↓ 22 iki ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15 % (nuo ↓ 12 iki ↓ 9)	Dozės koreguoti nereikia.
<b>GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI</b>		
Norgestimatas / etinilestradiolis / tenofoviras dizoproksilis	Norgestimatas: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 32 iki ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (nuo ↓ 27 iki ↑ 24) C <sub>min</sub> : NA  Etinilestradiolis: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6 % (nuo ↓ 13 iki ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 6)	Norgestimato / etinilestradiolio dozės koreguoti nereikia.
<b>IMUNOSUPRESANTAI</b>		
Takrolimuzas / tenofoviras dizoproksilis/ emtricitabinas	Takrolimuzas: AUC: ↑ 4 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 9) C <sub>min</sub> : NA Emtricitabinas: AUC: ↓ 5 % (nuo ↓ 9 iki ↓ 1)	Takrolimuzo dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> 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 <sub>max</sub> : ↓ 11 % (nuo ↓ 17 iki ↓ 5) C <sub>min</sub> : NA  Tenofoviras: AUC: ↑ 6 % (nuo ↓ 1 iki ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (nuo ↑ 1 iki ↑ 27) C <sub>min</sub> : NA	
<b>NARKOTINIAI ANALGETIKAI</b>		
Metadonas / tenofoviras dizoproksilis	Metadonas: AUC: ↑ 5 % (nuo ↓ 2 iki ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 14) C <sub>min</sub> : NA	Metadono dozės koreguoti nereikia.

NA = neapskaičiuota.

N/A = netaikoma.

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

<sup>2</sup> Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

<sup>3</sup> Tyrimas atliktas papildomai skiriant 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta HCV infekuotiems pacientams numatoma voksilapreviro ekspozicija.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Daug duomenų (duomenys daugiau nei 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 dizoproksilio 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 tenofoviru dizoproksiliu stebėti galvos svaigimai.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo profilio santrauka

Manoma, kad dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšys su emtricitabinu ir (arba) tenofoviru dizoproksiliu galimas arba tikėtinas, atvirame, atsitiktinių imčių klinikiniam tyrimo suaugusiems (GS-01-934; žr. 5.1 skyrių) buvo pykinimas (12 %) ir viduriavimas (7 %). Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio 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 tenofoviro dizoproksilio 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  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ) arba retos (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ).

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

Dažnis	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoproksilis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:</i>		
Dažni:	neutropenija	
Nedažni:	anemija <sup>2</sup>	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>		
Dažni:	alerginės reakcijos	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:</i>		
Labai dažni:		hipofosfatemija <sup>1</sup>
Dažni:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Nedažni:		hipokalemija <sup>1</sup>
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 lataukų sutrikimai:</i>		
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) <sup>2</sup>	
Nedažni:	angioedema <sup>3</sup>	
Reti:		angioedema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>		

Dažnis	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoproksilis
Labai dažni:	padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas	
Nedažni:		rabdomiolizė <sup>1</sup> , raumenų silpnumas <sup>1</sup>
Reti:		osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukelianti lūžius) <sup>1,3</sup> , miopatija <sup>1</sup>
<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) <sup>3</sup> , nefrogeninis necukrinis diabetas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>		
Labai dažni:		astenija
Dažni:	skausmas, astenija	

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

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

<sup>3</sup> Ši nepageidaujama reakcija nustatyta po vaisto pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta emtricitabino atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų su ŽIV infekuotais suaugusiaisiais ar vaikais metu ar atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų, ar tenofoviru dizoproksilio išplėstinio vartojimo programos tenofovirui dezoproksiliui 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 dizoproksil 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).

*Laktacidozė:* vartojant vien tik tenofoviru dizoproksilio arba jį derinant su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, buvo gauta pranešimų apie laktacidozės atvejus. Pacientams, kuriems yra predisponuojančių veiksnių, tokių kaip nekompensuota kepenų liga, arba pacientams, kartu vartojantiems laktacidozę skatinančių vaistinių preparatų, gydant tenofoviru dizoproksiliu kyla padidėjusi sunkios laktacidozės rizika, įskaitant mirtinus atvejus.

*Metabolizmo rodmenys:* Gydymo 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 ir autoimuninį hepatitą), 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

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su emtricitabinu, vertinimas pagrįstas trijų tyrimų, kuriuose dalyvavo vaikai (n = 169), patirtimi. Jų metu anksčiau negydyti (n = 123) ir anksčiau gydyti (n = 46) ŽIV infekuoti pacientai vaikai nuo 4 mėnesių iki 18 metų buvo gydomi emtricitabinu kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Be suaugusiesiems nustatytų nepageidaujamų reakcijų, pacientams vaikams klinikiniuose tyrimuose dažniau nei suaugusiesiems pasireiškė anemija (9,5 %) ir odos spalvos pokyčiai (31,8 %) (žr. *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* 4.8 skyriuje).

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofoviru dizoproksiliu, vertinimas pagrįstas dviejų atsitiktinių imčių tyrimų (tyrimų GS-US-104-0321 ir GS-US-104-0352) duomenimis. Juose dalyvavo 184 ŽIV-1 infekuoti pacientai vaikai (nuo 2 iki < 18 metų), kurie buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu (n = 93) arba placebo / lyginamąja veikliąja medžiaga (n = 91) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais 48 savaites (žr. 5.1 skyrių). Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tenofoviru dizoproksiliu gydytiems pacientams vaikams, atitiko nustatytas suaugusiesiems tenofoviru dizoproksilio klinikinių tyrimų metu (žr. *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* 4.8 skyriuje ir 5.1 skyrių).

Pranešta apie pacientams vaikams sumažėjusį KMT. ŽIV-1 infekuotiems paaugliams (nuo 12 iki < 18 metų) KMT Z rodikliai, nustatyti tenofoviru dizoproksiliu gydomiems tiriamiesiems, buvo mažesni nei placebo vartojusių tiriamųjų. ŽIV-1 infekuotiems vaikams (nuo 2 iki 15 metų) KMT Z rodikliai, nustatyti į tenofoviru dizoproksilio grupę perėjusiems tiriamiesiems, buvo mažesni nei tiriamųjų, kuriems toliau buvo taikomas gydymo režimas, kurio sudėtyje buvo stavudino arba zidovudino (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Tyrimo GS-US-104-0352 dalyvavusių 89 ŽIV-1 infekuotų pacientų vaikų, kurių amžiaus mediana buvo 7 metai (nuo 2 iki 15 metų intervalas), tenofoviru dizoproksilio vartojimo trukmės mediana buvo 331 savaitė. Aštuoniems iš 89 pacientų (9,0 %) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviru dizoproksilio vartojimą nutraukė. Septynių pacientų apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertės buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Iš jų 3 pacientams gydymo metu kliniškai reikšmingai sumažėjo apskaičiuotasis GFG, kuris nutraukus tenofoviru dizoproksilio vartojimą padidėjo.

## Kitos ypatingos pacientų grupės

*Asmenys, kurių inkstų funkcija sutrikusi:* kadangi tenofoviras dizoproksilis gali sukelti toksinį poveikį inkstams, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartojantiems suaugusiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Jaunesniems kaip 18 metų asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

*ŽIV ir kartu HBV arba HCV infekuoti pacientai:* GS-01-934 tyrime nepageidaujamų emtricitabino ir tenofoviru 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 tenofovirus gali būti pašalinti peritoninės dializės būdu.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

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

#### Veikimo mechanizmas

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

Emtricitabinas ir tenofovirus ląstelių fermentų fosforilinami iki emtricitabino trifosfato ir tenofoviro difosfato. *In vitro* tyrimai rodo, kad būdami kartu ląstelėse tiek emtricitabinas, tiek tenofovirus 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 nenukleozidų 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 tenofovirui dėl K65R mutacijos. Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I mutacija pasižymi kryžminiu rezistentiškumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui. K65R mutaciją gali selekcionuoti abakaviras ar didanozinas, kas sąlygoja sumažėjusį jautrumą šioms medžiagoms be to lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui. Tenofoviro dizoprosilio reikia vengti skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija. Be to, tenofovirus selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštinėje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą abakavirui, emtricitabinui, lamivudinui ir tenofovirui. 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 tenofoviru dizoprosilium.

*In vivo* - ŽIV-1 gydymas: atviraime atsiktinių imčių klinikiniame 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/efavirenzo 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/efavirenzo grupės pacientams ir 21/29 (72 %) lyginamosios grupės pacientams.

#### Klinikiniai duomenys

Atvirame, atsitiktinių imčių klinikiniam tyrime (GS-01-934) antiretrovirusiniais vaistais dar negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, buvo gydyti emtricitabinu, tenofoviru 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 efavirenas - 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 efavirenas. Pradinės atsitiktinių imčių grupių plazmos ŽIV-1 RNR (5,02 ir 5,00 log<sub>10</sub> kopijų/ml) ir CD4 kiekio (233 ir 241 ląstelių/mm<sup>3</sup>) 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+efavirena s*	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 <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p vertė	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Skirtumas (95 % PI)	32 (nuo 9 iki 55)		41 (nuo 4 iki 79)	

\* Pacientams, gydytiems emtricitabinu, tenofoviru dizoproksiliu ir efavirenzu, 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 pradžios 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 tenofoviru 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/mm<sup>3</sup> ir +196 ląstelės/mm<sup>3</sup>.

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 log<sub>10</sub> sumažėjimas arba, atitinkamai, nuo 4 iki 5 log<sub>10</sub> sumažėjimas) (žr. 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neištirti.

#### *ŽIV-1 infekcijos gydymas vaikų populiacijoje*

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio klinikinį tyrimų ŽIV-1 infekuotų vaikų populiacijai neatlikta.

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio klinikinis veiksmingumas ir saugumas nustatyti pagal tyrimus, atliktus emtricitabiną ir tenofovirą dizoproksilį skiriant kaip atskirus vaistus.

#### *Emtricitabino tyrimai*

Dauguma emtricitabiną vartojusių vyresnių kaip 4 mėnesių pacientų kūdikių ir vaikų pasiekė arba išlaikė visišką ŽIV-1 RNR slopinimą plazmoje 48 savaites (89 % pasiekė ≤ 400 kopijų/ml vertę, 77 % pasiekė ≤ 50 kopijų/ml vertę).

#### *Tenofoviro dizoproksilio tyrimai*

Tyrimo GS-US-104-0321 metu 87 ŽIV-1 infekuoti anksčiau gydyti pacientai nuo 12 iki < 18 metų 48 savaites buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu (n = 45) arba placebo (n = 42), kartu taikant optimizuoto foninio gydymo (OFG) režimą. Dėl tyrimo apribojimų tenofoviro dizoproksilio nauda, palyginti su placebo, pagal ŽIV-1 RNR koncentraciją plazmoje po 24 savaičių nustatyta nebuvo. Tačiau paauglių populiacijai tikėtina nauda, remiantis suaugusiųjų duomenų ekstrapoliacija ir palyginamaisiais farmakokinetikos duomenimis (žr. 5.2 skyriuje).

Pacientų, gydytų tenofoviro dizoproksiliu arba placebo, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo -1,004 ir -0,809, vidutinis viso kūno KMT Z rodiklis buvo -0,866 ir -0,584. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (dvigubai koduotos fazės pabaigoje) tenofoviro dizoproksilio ir placebo grupėse juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo -0,215 ir -0,165, viso kūno KMT Z rodiklis buvo -0,254 bei -0,179. Vidutinis KMT tankio didėjimo greitis tenofoviro dizoproksilio grupėje buvo mažesnis nei placebo grupėje. 48 savaitę šešiams tenofoviro dizoproksilio grupės paaugliams ir vienam placebo grupės paaugliui nustatytas reikšmingas juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas (apibrėžiamas kaip sumažėjimas > 4 %). 28 pacientams, vartojusiems tenofoviro dizoproksilio 96 gydymo savaites, KMT Z rodikliai vertinant juosmeninę stuburo dalį sumažėjo -0,341, vertinant visą kūną -0,458.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 97 anksčiau gydytiems pacientams nuo 2 iki < 12 metų, kuriems taikant gydymo režimus, kurių sudėtyje buvo stavudino arba zidovudino, nustatytas stabilus virusų slopinimas, atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vietoj stavudino arba zidovudino vartoti tenofoviro dizoproksilio (n = 48) arba toliau taikyti ankstesnį gydymo režimą (n = 49) 48 savaites. 48 savaitę 83 % tenofoviro dizoproksilio gydymo grupės pacientų ir 92 % gydymo stavudinu arba zidovudinu grupės pacientų nustatyta < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracija. Pacientų, išlaikusių

< 400 kopijų/ml vertę 48 savaitę, dalies skirtumą daugiausiai lėmė tai, kad tenofoviro dizoprosilio gydymo grupėje daugiau pacientų buvo nutrauktas gydymas. Neįtraukus trūkstančių duomenų, 48 savaitę < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracija nustatyta 91 % tenofoviro dizoprosilio gydymo grupės pacientų ir 94 % stavudino arba zidovudino gydymo grupės pacientų.

Pranešta apie pacientams vaikams sumažėjusį KMT. Pacientų, gydytų tenofoviro dizoprosiliu arba stavudinu ar zidovudinu, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis buvo atitinkamai –1,034 ir –0,498, vidutinis viso kūno KMT Z rodiklis – atitinkamai –0,471 ir –0,386. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (dvigubai koduotos fazės pabaigoje) tenofoviro dizoprosilio ir stavudino arba zidovudino grupėje juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo –0,032 ir –0,087, viso kūno KMT Z rodiklis buvo –0,184 bei –0,027. Vidutinis juosmeninės stuburo dalies kaulų atsistatymo greitis 48 savaitę tenofoviro dizoprosilio gydymo grupėje ir stavudino arba zidovudino gydymo grupėje buvo panašus. Vidutinis viso kūno kaulų tankio didėjimo greitis tenofoviro dizoprosilio gydymo grupėje buvo mažesnis nei stavudino arba zidovudino gydymo grupėje. Vienam tenofoviro dizoprosiliu gydytam tiriamajam 48 savaitę nustatytas reikšmingas (> 4 %) juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas, tokio sumažėjimo stavudino arba zidovudino grupėje nenustatyta nė vienam tiriamajam. 64 tiriamiesiems, tenofoviro dizoprosiliu gydytiems 96 savaites, KMT Z rodikliai vertinant juosmeninę stuburo dalį sumažėjo –0,012; vertinant visą kūną –0,338. KMT Z rodikliai pagal ūgį ir kūno masę koreguoti nebuvo.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 vaikų (9,0 %) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviro dizoprosilio vartojimą nutraukė (tenofoviro dizoprosilio vartojimo mediana buvo 331 savaitė).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Vienos emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio plėvele dengtos tabletės biologinis ekvivalentiškumas vienai emtricitabino 200 mg kietai kapsulei ir vienai tenofoviro dizoprosilio 245 mg plėvele dengtai tabletei buvo nustatytas po vienkartinės dozės vartojimo nevalgiusiems sveikiems asmenims.

Sveikiems asmenims išgėrus emtricitabino/tenofoviro dizoprosilio, emtricitabinas ir tenofoviras dizoprosilis greitai rezorbuojami ir tenofoviras dizoprosilis verčiamas tenofovirusu. Maksimali emtricitabino ir tenofoviro koncentracija kraujo serume susidaro per 0,5-3 valandas išgėrus dozę nevalgius. Jeigu emtricitabino/tenofoviras dizoprosilis vartojamas su maistu, maksimali tenofoviro koncentracija serume susidaro maždaug trimis ketvirčiais valandos vėliau. Vartojant tenofovirusą 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 dizoprosilio, 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 dizoprosilio, 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'-difosfoliukuroniltransferazės, 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 (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) 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 (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) 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  $\geq 35$  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 suaugusiesiems.

### 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 vienkartinės 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.

Siekiant 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.

Emtricitabino ir tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) farmakokinetika pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neištirta. Duomenų nėra, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### 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 %)  $\text{ng}/\text{ml}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty}$  - 2 050 (50,8 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi,  $C_{\max}$  buvo 289 (46,0 %)  $\text{ng}/\text{ml}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty}$  - 2 310 (43,5 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , o tiriamiesiems su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu  $C_{\max}$  buvo 305 (24,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty}$  - 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 jaunosms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai,  $\geq 5$  kartus viršijančiai vaikų ar suaugusių pacientų ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po preparato skyrimo po oda ( $\geq 40$  kartų viršijančiai ekspozicijai 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 jokie poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimą, duodant toksines patelės dozes, buvo nustatyta, kad tenofovirus 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**

3 metai.

Tinkamumo laikas po buteliuko pirmo atidarymo: 2 mėnesiai.

### **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 x 1 ir 84 plėvele dengtos tabletės.

### *DTPE buteliukas*

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu 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 x 1 plėvele dengta tabletė: 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 (-u), atsakingo (-u) 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-StraÙe 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 (PASP)**

Šio vaistinio PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta 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. pacientams paaugliams ŽIV-1 infekcijai gydyti arba suaugusiesiems ir paaugliams PrEP tikslais, 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 vaikams

## Informacinė brošiūra apie ŽIV ir inkstų ligas vaikams

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

- Kad pacientams vaikams gydyti taikytinas daugiadalykis metodas.
- Kad ŽIV užkrėstiems pacientams vaikams padidėja inkstų ligos rizika, susijusi su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tenofovir dizoproksilio, pvz., Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., vartojimu.
- Kad pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vartoti nerekomenduojama.
- Kad reikia vengti skirti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kartu su nefrotoksinais vaistiniais preparatais arba arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Jei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. yra būtina skirti kartu su nefrotoksinais vaistiniais preparatais, inkstų funkciją reikia atidžiai stebėti pagal rekomenduojamą grafiką.
- Kad prieš pradėdant gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. reikia įvertinti pacientų vaikų pradinę inkstų funkciją.
- Reguliarus 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.
- Kad bet kuriam tenofovir dizoproksilio gydomam pacientui vaikui patvirtinus  $< 3,0$  mg/dl ( $0,96$  mmol/l) fosfatų kiekį serume, reikia per vieną savaitę pakartotinai įvertinti inkstų funkciją. Aptikus arba įtarus inkstų pokyčių, reikia kreiptis į nefrologą dėl galimo gydymo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nutraukimo.
- Kad dėl Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. gali sumažėti KMT ir kad su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. susijusių KMT pokyčių įtaka pacientų vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir būsimų kaulų lūžių rizikai nėra aiški.
- Kad aptikus arba įtarus kaulų pokyčių, reikia kreiptis į endokrinologą ir (arba) nefrologą.

**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 x 1 plėvele dengta tabletė

84 plėvele dengtos tabletės

*buteliukai:*

30 plėvele dengtų tablečių

90 (3 buteliukai po 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**

EXP (mm/MMMM)

Tinka iki (mm/MMMM)

*buteliukas*

Tinkamumo laikas po buteliuko pirmo atidarymo: 2 mėnesiai.

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 sandarū, 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 x 1 plėvele dengta tabletė: 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

Lot

Seriija

## 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/AI/PE+DES–AI FOIL) – ne vienadoziai lizdinei plokštelei**

**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**



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

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (OPA/AI/PE+DES–AI FOIL) – vienadoziai lizdinei plokštelei**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg 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 (-Ū) 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**

EXP (mm/MMMM)

Tinka iki (mm/MMMM)

Tinkamumo laikas po buteliuko pirmo atidarymo: 2 mėnesiai.

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**

Lot  
Serija

**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, tenofovirus 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 *tenofovirus dizoproksilis*. Abi šios veikliosios medžiagos yra *antiretrovirusiniai* vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti. Emtricitabinas yra *nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*, o tenofovirus – *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 imunodeficitu viruso (ŽIV-1) infekcijai** suaugusiesiems.
- **Jis taip pat skiriamas ŽIV infekcijai gydyti nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus ne mažiau kaip 35 kg sveriantiems paaugliams**, jau vartojusiems kitų vaistų nuo ŽIV, kurie nebėra veiksmingi arba sukėlė šalutinį poveikį.
  - 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 dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ Jeigu taip yra, nedelsiant pasakykite gydytojui.

## Įspėjimai 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. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. negalima skirti paaugliams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. 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 pasireiškia nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

Tenofoviras dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksilio ir sustiprinto proteazių inhibitoriaus deriniu.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikei kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.

Pasakykite gydytojui, jei žinote, kad sergate osteoporozė. Osteoporozė sergantiems pacientams kaulų lūžių rizika yra didesnė.

- **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 jaunesniems kaip 12 metų.

### 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 adefoviuro 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, sofosbuvirą/velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą 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.**

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. gydymoms 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**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

**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:**

- **Suaugusiesiems:** po vieną tabletę per parą. jeigu įmanoma su maistu.
- **Nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, 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.

**Ką 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 buteliuką 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:**

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

- laktacidozė (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 antsvoris – 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.

#### **Kitas poveikis vaikams**

- Vaikams, vartojantiems emtricitabino, labai dažnai pakinta odos spalva, įskaitant
  - odos patamsėjimą lopais
- Vaikams dažnai sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija).
  - dėl to vaikas gali būti pavargęs arba dusti.

→ **Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, praneškite gydytojui.**

#### **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} arba {EXP} 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: 2 mėnesiai.

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. sudėtyje yra natrio“.

### **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 x 1 ir 84 plėvele dengtas tabletes lizdinėje plokštelėje.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių, su plastikiniu vaikų sunkiai atidaromu 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.: + 36 (1) 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**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Consilient Health Limited  
Tel: + 353 (0)1 205 7760

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.**

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