

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/10 mg filmom obložene tablete
Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarat u količini koja odgovara 10 mg tenofoviralfenamida.

200 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarat u količini koja odgovara 25 mg tenofoviralfenamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Siva filmom obložena bikonveksna tableta pravokutnog oblika i ukošenog ruba (veličine približno 15 mm x 7 mm), s utisnutom oznakom „ET 1“ na jednoj strani tablete i V na drugoj strani.

200 mg/25 mg filmom obložene tablete

Plava filmom obložena bikonveksna tableta pravokutnog oblika i ukošenog ruba (veličine približno 15 mm x 7 mm), s utisnutom oznakom „ET 2“ na jednoj strani tablete i V na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba i adolescenata (u dobi od 12 godina i starijih, s tjelesnom težinom od najmanje 35 kg) zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis se primjenjuje kako je prikazano u tablici 1.

Tablica 1: Doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis ovisno o trećem lijeku u režimu liječenja HIV-a

Doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis	Treći lijek u režimu liječenja HIV-a (vidjeti dio 4.5)
Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200/10 mg jedanput na dan	atazanavir s ritonavirom ili kobicistatom darunavir s ritonavirom ili kobicistatom ¹ lopinavir s ritonavirom

Doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris	Treći lijek u režimu liječenja HIV-a (vidjeti dio 4.5)
Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris 200/25 mg jedanput na dan	dolutegravir, efavirenz, maravirok, nevirapin, rilpivirin, raltegravir

¹ U ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni ispitivan je lijek Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris 200/10 mg primijenjen s fiksnom kombinacijom 800 mg darunavira i 150 mg kobicistata u jednoj tableti (vidjeti dio 5.1).

Propuštene doze

Ako je bolesnik propustio uzeti dozu lijeka Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris, a sjetio se unutar 18 sati od propuštene doze, bolesnik mora što prije uzeti lijek Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris i potom ga nastaviti uzimati prema uobičajenom rasporedu. Ako je od propuštene doze prošlo više od 18 sati, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povraća unutar 1 sata od uzimanja lijeka Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris, mora uzeti drugu tabletu.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris u odraslih ili adolescenata (u dobi od najmanje 12 godina i s tjelesnom težinom od najmanje 35 kg) s procijenjenim klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 30 ml/min. Potrebno je prekinuti liječenje lijekom Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris u bolesnika u kojih procijenjeni CrCl tijekom liječenja opada na vrijednosti ispod 30 ml/min (vidjeti dio 5.2).

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris u odraslih sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni $\text{CrCl} < 15$ ml/min) na kroničnoj hemodijalizi. Međutim, iako Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris općenito treba izbjegavati u ovih bolesnika, može ga se primijeniti ako se smatra da su moguće koristi veće od mogućih rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Na dane hemodijalize, Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris treba primijeniti nakon završetka postupka hemodijalize.

Primjenu lijeka Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris potrebno je izbjegavati u bolesnika s procijenjenim $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min i < 30 ml/min, ili < 15 ml/min koji nisu na kroničnoj hemodijalizi, jer sigurnost primjene lijeka Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris u ovih populacija nije ustanovljena.

Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se mogla preporučiti doza u djece mlađe od 18 godina sa završnim stadijem bolesti bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris u djece mlađe od 12 godina ili težine < 35 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris se mora uzimati peroralno, jedanput na dan, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Zbog gorkog okusa, ne preporučuje se filmom obloženu tabletu žvakati ili drobiti.

Bolesnici koji ne mogu progutati cijelu tabletu, mogu je prepoloviti i uzeti obje polovice odmah jednu za drugom, pazeći da punu dozu uzmu odjednom.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om i virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni antiretrovirusnom terapijom, izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno životno opasnih jetrenih nuspojava.

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris u bolesnika istodobno zaraženih virusom HIV-1 i virusom hepatitisa C (HCV) nisu ustanovljene.

Tenofoviralfenamid djeluje protiv virusa hepatitisa B (HBV). Prekid terapije lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike istodobno zaražene HIV-om i HBV-om koji prekinu liječenje lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris mora se pažljivo pratiti uz kliničku i laboratorijsku kontrolu tijekom najmanje nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris u bolesnika sa značajnim podležećim bolestima jetre nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

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

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za porast tjelesne težine nema čvrstog dokaza povezanosti s bilo kojim posebnim liječenjem. Za praćenje lipida i glukoze u krvi preporučuje se slijediti utvrđene smjernice za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

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

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati teška klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri obuhvaćaju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije, te upalu pluća uzrokovanu s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u sklopu imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

Bolesnici s HIV-1 koji nosi mutacije

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis treba izbjegavati u bolesnika čiji HIV-1 nosi mutaciju K65R, a prethodno su liječeni antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Trostruka terapija nukleozidima

Zabilježene su visoke stope virološkog neuspjeha i pojave rezistencije u ranoj fazi kad se tenofoviridzoproksil kombinirao s lamivudinom i abakavirom, kao i s lamivudinom i didanozinom, u režimu primjene jedanput dnevno. Stoga bi se isti problemi mogli vidjeti ako se Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis primijeni s trećim analogom nukleozida.

Oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om, pa bi stoga morali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Osteonekroza

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

Nefrotoksičnost

Nakon stavljanja u promet lijekova koji sadrže tenofoviralfenamid prijavljeni su slučajevi oštećenja funkcije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega i proksimalnu bubrežnu tubulopatiju. Mogući rizik od nefrotoksičnosti kao posljedice kronične izloženosti niskim razinama tenofovira zbog doziranja tenofoviralfenamida ne može se isključiti (vidjeti dio 5.3).

U svih se bolesnika preporučuje procjena bubrežne funkcije prije ili na početku terapije lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis te njezino praćenje tijekom terapije, prema kliničkoj potrebi. U bolesnika u kojih dođe do klinički značajnog smanjenja bubrežne funkcije ili se pojave znakovi proksimalne bubrežne tubulopatije potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis.

Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi

Iako Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatriis općenito treba izbjegavati u odraslih sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi, može ga se primijeniti ako se smatra da su moguće koristi veće od mogućih rizika (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju fiksne kombinacije emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti (E/C/F/TAF) u odraslih zaraženih virusom HIV-1 sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi, djelotvornost je bila održana tijekom 48 tjedana, ali izloženost emtricitabinu bila je značajno veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Iako nije bilo utvrđenih novih sigurnosnih pitanja, ostaje neizvjesno koje su posljedice povećane izloženosti emtricitabinu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Istodobna primjena drugih lijekova

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatriis s određenim antikonvulzivima (npr. karbamazepinom, okskarbazepinom, fenobarbitalom i fenitoinom), antimikobakterijskim lijekovima (npr. rifampicinom, rifabutinom, rifapentinom), gospinom travom i inhibitorima proteaze HIV-a osim atazanavirom, lopinavirom i darunavirom (vidjeti dio 4.5).

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatriis se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže tenofoviralfenamid, tenofoviridzoproksil, emtricitabin, lamivudin ili adefovirdipivoksil.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatriis se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže tenofoviralfenamid, tenofoviridzoproksil, emtricitabin, lamivudin ili adefovirdipivoksil.

Emtricitabin

In vitro i klinička farmakokinetička ispitivanja interakcija lijekova pokazala su da je mogućnost interakcija posredovanih CYP-sustavom za emtricitabin s drugim lijekovima mala. Istodobna primjena emtricitabina s lijekovima koji se eliminiraju aktivnom tubularnom sekrecijom može povećati koncentracije emtricitabina i/ili istodobno primijenjenog lijeka. Lijekovi koji smanjuju funkciju bubrega mogu povećati koncentracije emtricitabina.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid se transportira P-glikoproteinom (P-gp) i proteinom rezistencije karcinoma dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Lijekovi koji jako utječu na aktivnost P-gp-a i BCRP-a mogu dovesti do promjena u apsorpciji tenofoviralfenamida. Očekuje se da će lijekovi koji induciraju aktivnost P-gp-a (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) smanjiti apsorpciju tenofoviralfenamida, što uzrokuje smanjenje koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi, koje može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatriis i razvoja rezistencije. Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatriis s drugim lijekovima koji inhibiraju aktivnost P-gp-a i BCRP-a (npr. kobicistat, ritonavir, ciklosporin) povećati apsorpciju i koncentraciju tenofoviralfenamida u plazmi. Na temelju podataka *in vitro* ispitivanja, ne očekuje se da će istodobna primjena tenofoviralfenamida i inhibitora ksantin oksidaze (npr. feboksostata) povećati sistemsku izloženost tenofovirusu *in vivo*.

Tenofoviralfenamid nije inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6 *in vitro*. Nije inhibitor ni induktor CYP3A *in vivo*. Tenofoviralfenamid je supstrat za OATP1B1 i

OATP1B3 *in vitro*. Na distribuciju tenofoviralfenamida u tijelu može utjecati aktivnost OATP1B1 i OATP1B3.

Druge interakcije

Tenofoviralfenamid nije inhibitor ljudske uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 *in vitro*. Nije poznato je li tenofoviralfenamid inhibitor drugih UGT enzima. Emtricitabin nije inhibirao reakciju glukuronidacije nespecifičnog supstrata UGT-a *in vitro*.

Interakcije između komponenti lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris i potencijalno istodobno primijenjenih lijekova navedene su u tablici 2 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”). Opisane interakcije temelje se na ispitivanjima koja su provedena s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ili komponentama lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris kao pojedinačnim tvarima i/ili u kombinaciji, ili su potencijalne interakcije lijekova koje se mogu pojaviti s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris.

Tablica 2: Interakcije između pojedinih komponenti lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima ¹	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} ²	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
ANTIINFektivNI LIJEKOVI		
Antimikotici		
Ketokonazol Itrakonazol	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris. Očekuje se da će istodobna primjena ketokonazola ili itraconazola, koji su jaki inhibitori P-gp-a, povisiti koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi.	Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/10 mg jedanput na dan.
Flukonazol Izavukonazol	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris. Istodobna primjena flukonazola ili izavukonazola može povisiti koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi.	Dozirati Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ovisno o istodobno primjenjivanim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2).
Antimikobakterijski lijekovi		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris. Istodobna primjena rifampicina, rifabutina i rifapentina, koji su svi induktori P-gp-a, može smanjiti koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris i rifabutina, rifampicina ili rifapentina.

Lijekovi prema terapijskim područjima ¹	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ²	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
Lijekovi protiv virusa hepatitisa C		
Ledipasvir (90 mg jedanput na dan)/sofosbuvir (400 mg jedanput na dan), emtricitabin (200 mg jedanput na dan)/tenofoviralfenamid (10 mg jedanput na dan) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% Metabolit sofosbuvira GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Nije potrebna prilagodba doze ledipasvira ili sofosbuvira. Dozirati Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ovisno o istodobno primjenjivanim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2).
Ledipasvir (90 mg jedanput na dan)/sofosbuvir (400 mg jedanput na dan), emtricitabin (200 mg jedanput na dan)/tenofoviralfenamid (25 mg jedanput na dan) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolit sofosbuvira GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Nije potrebna prilagodba doze ledipasvira ili sofosbuvira. Dozirati Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ovisno o istodobno primjenjivanim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2).

Lijekovi prema terapijskim područjima ¹	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ²	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis
Sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)/ velpatasvir (100 mg jedanput na dan), emtricitabin (200 mg jedanput na dan)/tenofoviralfenamid (10 mg jedanput na dan)³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Sofosbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira, velpatasvira ili voksilaprevira. Dozirati Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis ovisno o istodobno primjenjivanim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2).
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg jedanput na dan)⁷/emtricitabin (200 mg jedanput na dan)/tenofoviralfenamid (10 mg jedanput na dan)³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Metabolit sofosbuvira GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	

Lijekovi prema terapijskim područjima ¹	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ²	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+ 100 mg jedanput na dan) ⁷ / emtricitabin (200 mg jedanput na dan)/tenofoviralfenamid (25 mg jedanput na dan) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolit sofosbuvira GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Nije potrebna prilagodba doze sofosbuvira, velpatasvira ili voksilaprevira. Dozirati Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis ovisno o istodobno primjenjivanim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2).
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
Inhibitori proteaze HIV-a		
Atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg jedanput na dan), tenofoviralfenamid (10 mg)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis je 200/10 mg jedanput na dan.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg jedanput na dan), tenofoviralfenamid (10 mg)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis je 200/10 mg jedanput na dan.
Darunavir/kobicistat (800/150 mg jedanput na dan), tenofoviralfenamid (25 mg jedanput na dan) ⁵	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis je 200/10 mg jedanput na dan.

Lijekovi prema terapijskim područjima¹	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min}²	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
Darunavir/ritonavir (800/100 mg jedanput na dan), tenofoviralfenamid (10 mg jedanput na dan)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/10 mg jedanput na dan.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg jedanput na dan), tenofoviralfenamid (10 mg jedanput na dan)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/10 mg jedanput na dan.
Tipranavir/ritonavir	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid. Tipranavir/ritonavir izazivaju indukciju P-gp-a. Kad se tipranavir/ritonavir primjenjuje u kombinaciji s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid, očekuje se smanjenje izloženosti tenofoviralfenamidu	Ne preporučuje se istodobna primjena s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris.
Drugi inhibitori proteaze	Učinak nije poznat.	Ne mogu se dati preporuke za doziranje kod istodobne primjene s drugim inhibitorima proteaze jer nema dostupnih podataka.
Drugi antiretrovirusni lijekovi za HIV		
Dolutegravir (50 mg jedanput na dan), tenofoviralfenamid (10 mg jedanput na dan) ³	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/25 mg jedanput na dan.
Rilpivirin (25 mg jedanput na dan), tenofoviralfenamid (25 mg jedanput na dan)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/25 mg jedanput na dan.
Efavirenz (600 mg jedanput na dan), tenofoviralfenamid (40 mg jedanput na dan) ⁴	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/25 mg jedanput na dan.

Lijekovi prema terapijskim područjima ¹	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} ²	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis
Maravirok Nevirapin Raltegravir	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid. Ne očekuje se da će maravirok, nevirapin ili raltegravir utjecati na izloženost tenofoviralfenamidu, niti se očekuje da će izloženost tenofoviralfenamidu utjecati na metaboličke puteve i puteve izlučivanja važne za maravirok, nevirapin ili raltegravir.	Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis je 200/25 mg jedanput na dan.
ANTIKONVULZIVI		
Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid. Istodobna primjena okskarbazepina, fenobarbitala i fenitoina, koji su svi induktori P-gp-a, može smanjiti koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis i okskarbazepina, fenobarbitala ili fenitoina.
Karbamazepin (titriran od 100 mg do 300 mg dvaput na dan), emtricitabin/tenofoviralfenamid (200 mg/25 mg jedanput na dan) ^{5,6}	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 55% C_{max} : ↓ 57% Istodobna primjena karbamazepina, induktora P-gp-a, smanjuje koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis i karbamazepina.
ANTIDEPRESIVI		
Sertralin (50 mg jedanput na dan), tenofoviralfenamid (10 mg jedanput na dan) ³	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↑ 9% C_{max} : ↑ 14%	Nije potrebna prilagodba doze sertralina. Dozirati Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis ovisno o istodobno primjenjivanim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2).
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis. Istodobna primjena gospine trave, induktora P-gp-a, može smanjiti koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis s gospinom travom.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis. Očekuje se da će istodobna primjena ciklosporina, jakog inhibitora P-gp-a, povišiti koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi.	Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis je 200/10 mg jedanput na dan.

Lijekovi prema terapijskim područjima ¹	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ²	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg jedanput na dan)/etinilestradiol (0,025 mg jedanput na dan)/ emtricitabin/tenofoviralfenamid (200/25 mg jedanput na dan) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze norgestimata/etinilestradiola . Dozirati Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ovisno o istodobno primjenjivanim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2).
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Peroralno primijenjen midazolam (jednokratna doza od 2,5 mg), tenofoviralfenamid (25 mg jedanput na dan)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze midazolama. Dozirati Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ovisno o istodobno primjenjivanim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2).
Intravenski primijenjen midazolam (jednokratna doza od 1 mg), tenofoviralfenamid (25 mg jedanput na dan)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Kada su doze navedene, radi se o dozama koje su primijenjene u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova.

² Kada su podaci dostupni iz ispitivanja interakcija lijekova.

³ Ispitivanje provedeno s fiksnom kombinacijom elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralfenamida u jednoj tableti.

⁴ Ispitivanje provedeno s fiksnom kombinacijom emtricitabina/rilpivirina/tenofoviralfenamida u jednoj tableti.

⁵ Ispitivanje provedeno s lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid.

⁶ U ovom se ispitivanju emtricitabin/tenofoviralfenamid uzimao s hranom.

⁷ Ispitivanje provedeno s dodatnom dozom voksilaprevira od 100 mg kako bi se postigle izloženosti voksilapreviru očekivane u bolesnika zaraženih HCV-om.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid ili njegovih komponenti u trudnica. Nema podataka ili su podaci o primjeni tenofoviralfenamida u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Međutim, opsežni podaci (više od 1000 izloženih trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili feto/neonatalni toksični učinak povezan s emtricitabinom.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak emtricitabina na parametre plodnosti, trudnoću, razvoj fetusa, okot ili postnatalni razvoj. Ispitivanja tenofoviralfenamida na životinjama nisu pokazala nikakve dokaze štetnih učinaka na parametre plodnosti, trudnoću ili razvoj fetusa (vidjeti dio 5.3).

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tenofoviralfenamid u majčino mlijeko. Emtricitabin se izlučuje u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se tenofovir izlučuje u mlijeko životinja.

Nema dovoljno podataka o učincima emtricitabina i tenofovira na novorođenčad/dojenčad. Stoga se Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti pri primjeni lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka emtricitabina i tenofoviralfenamida na parenje ili parametre plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena nuspojava temelji se na podacima o sigurnosti iz svih ispitivanja faze 2 i 3 u kojima su bolesnici zaraženi virusom HIV-1 primali lijekove koji sadrže emtricitabin i tenofoviralfenamid te iz razdoblja nakon stavljanja u promet. U kliničkim ispitivanjima u kojima su prethodno neliječeni odrasli bolesnici primali emtricitabin i tenofoviralfenamid s elvitegravinom i kobicistatom kao fiksnu kombinaciju elvitegravira 150 mg/kobicistata 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofoviralfenamida (u obliku fumarata) 10 mg u jednoj tableti (E/C/F/TAF) tijekom 144 tjedna, najčešće zabilježene nuspojave bile su proljev (7%), mučnina (11%) i glavobolja (6%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u tablici 3 navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava¹

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
Manje često:	anemija ²
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
Često:	abnormalni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Često:	glavobolja, omaglica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Vrlo često:	mučnina
Često:	proljev, povraćanje, bol u abdomenu, flatulencija
Manje često:	dispepsija

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često:	osip
Manje često:	angioedem ^{3, 4} , svrbež, urtikarija ⁴
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Manje često:	artralgija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Često:	umor

¹ Osim angioedema, anemije i urtikarije (vidjeti podnožne bilješke 2, 3 i 4), sve su nuspojave bile utvrđene u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadrže F/TAF. Učestalosti su izvedene iz podataka faze 3 kliničkih ispitivanja E/C/F/TAF-a tijekom 144 tjedna liječenja 866 odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111).

² Ova nuspojava nije uočena u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadrže F/TAF, ali je prepoznata u kliničkim ispitivanjima emtricitabina ili tijekom praćenja emtricitabina nakon stavljanja u promet kad se koristio s drugim antiretrovirusnim lijekovima

³ Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijekova koji sadrže emtricitabin nakon njihova stavljanja u promet.

⁴ Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijekova koji sadrže tenofoviralfenamid nakon njihova stavljanja u promet.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom imunološke reaktivacije

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

Osteonekroza

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

Promjene u laboratorijskim nalazima lipida

U ispitivanjima bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, i u skupini liječenoj tenofoviralfenamidfumaratom i u skupini liječenoj tenofovirdizoproksilfumaratom uočen je porast u odnosu na početne vrijednosti lipida natašte, i to za ukupni kolesterol, lipoproteine niske gustoće (LDL) i lipoproteine visoke gustoće (HDL), te trigliceride, u 144. tjednu. Medijan porasta ovih parametara od početnih vrijednosti bio je veći u skupini liječenoj E/C/F/TAF-om u usporedbi sa skupinom liječenom elvitegravinom 150 mg/kobicistatom 150 mg/emtricitabinom 200 mg/tenofovirdizoproksilom (u obliku fumarata) 245 mg (E/C/F/TDF), u 144. tjednu ($p < 0,001$ za razliku između liječenih skupina u vrijednostima ukupnog kolesterola, LDL i HDL kolesterola te triglicerida natašte). Medijan (Q1, Q3) promjene omjera ukupnog kolesterola i HDL kolesterola od početne vrijednosti do vrijednosti u 144. tjednu bio je 0,2 (-0,3; 0,7) u skupini liječenoj E/C/F/TAF-om i 0,1 (-0,4; 0,6) u skupini liječenoj E/C/F/TDF-om ($p = 0,006$ za razliku između liječenih skupina).

U ispitivanju u bolesnika kod kojih je virus bio suprimiran i koji su prebačeni s režima emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat na lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid uz zadržavanje liječenja trećim antiretrovirusnim lijekom (Ispitivanje GS-US-311-1089), u skupini koja je primala Emtricitabin/tenofoviralfenamid opaženo je povećanje od početne vrijednosti lipidnih parametara natašte, tj. ukupnog kolesterola, direktno mjerenog LDL kolesterola i triglicerida u usporedbi s gotovo nikakvim promjenama u skupini koja je primala režim emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat ($p \leq 0,009$ za razliku između skupina u promjenama od početnih vrijednosti). U 96. tjednu gotovo nije bilo promjene od početne vrijednosti u medijanu vrijednosti HDL kolesterola i glukoze natašte ili omjeru ukupnog kolesterola i HDL kolesterola natašte ni u jednoj skupini. Nijedna promjena nije se smatrala klinički važnom.

U ispitivanju u odraslih bolesnika kod kojih je virus bio suprimiran i koji su prebačeni s režima abakavir/lamivudin na lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid uz zadržavanje liječenja trećim antiretrovirusnim lijekom (Ispitivanje GS-US-311-1717) promjene u lipidnim parametrima bile su minimalne.

Metabolički parametri

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost emtricitabina i tenofoviralfenamida procijenjena je tijekom 48 tjedana otvorenog kliničkog Ispitivanja (GS-US-292-0106) u kojem su pedijatrijski bolesnici u dobi od 12 do < 18 godina zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni primali fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti. Sigurnosni profil emtricitabina i tenofoviralfenamida davanih s elvitegravirom i kobicistatom u 50 adolescentnih bolesnika bio je sličan onome u odraslih (vidjeti dio 5.1).

Druge posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Sigurnost emtricitabina i tenofoviralfenamida procijenjena je tijekom 144 tjedna otvorenog kliničkog Ispitivanja (GS-US-292-0112) u kojem je 248 bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni (n = 6) ili im je virus bio suprimiran (n = 242) s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije Cockcroft-Gaultovom metodom [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) primalo fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti. Sigurnosni profil u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bio je sličan onome u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost emtricitabina i tenofoviralfenamida procijenjena je tijekom 48 tjedana otvorenog kliničkog ispitivanja (GS-US-292-1825) u kojem je jedna skupina od 55 bolesnika zaraženih virusom HIV-1 u kojih je virus bio suprimiran, sa završnim stadijem bolesti bubrega (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i na kroničnoj hemodijalizi, primala fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti. Nije bilo utvrđenih novih sigurnosnih pitanja u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi koji su primali fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji su istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om

Sigurnost fiksne kombinacije emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) je u 72 bolesnika koji su bili zaraženi HIV-om i HBV-om te koji su liječili HIV infekciju u otvorenom kliničkom Ispitivanju (GS-US-292-1249) procijenjena tijekom 48. tjedna, u kojem su bolesnici bili prebačeni s drugog antiretrovirusnog režima (koji je uključivao tenofovirdizoproksilfumarat [TDF] u 69 od 72 bolesnika) na E/C/F/TAF. Na temelju ovih ograničenih podataka, sigurnosni profil emtricitabina i tenofoviralfenamida u fiksnoj kombinaciji s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti u bolesnika koji su istodobno bili zaraženi HIV-om i HBV-om bio je sličan onome u bolesnika zaraženih samo virusom HIV-1 (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom kako bi se uočili znakovi toksičnosti (vidjeti dio 4.8). Liječenje predoziranja lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis obuhvaća opće potporne mjere uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog stanja bolesnika.

Emtricitabin se može ukloniti hemodijalizom, kojom se uklanja približno 30% doze emtricitabina tijekom 3 sata trajanja dijalize s početkom unutar 1,5 sata nakon primitka emtricitabina. Tenofovir se učinkovito uklanja hemodijalizom s koeficijentom ekstrakcije od približno 54%. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijek za sistemsku primjenu; antivirusni lijekovi za liječenje HIV infekcije, kombinacije. ATK oznaka: J05AR17.

Mehanizam djelovanja

Emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) i nukleozidni analog 2'-deoksicitidina. Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin u emtricitabin trifosfat. Emtricitabin trifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugradnjom u virusnu deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA) pomoću reverzne transkriptaze (RT) što dovodi do prekida lanca DNA. Emtricitabin je aktivan protiv virusa HIV-1, HIV-2 i HBV.

Tenofoviralfenamid je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) i fosforoamidatni prolijek tenofovira (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Tenofoviralfenamid prolazi u stanice te je zbog povećane stabilnosti u plazmi i intracelularne aktivacije hidrolizom pomoću katepsina A djelotvorniji od tenofoviridizoproksilfumarata u koncentriranju tenofovira u mononuklearnim stanicama periferne krvi (engl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMCs) ili ciljnim stanicama virusa HIV-a koje uključuju limfocite i makrofage. Unutar stanice se tenofovir naknadno fosforilira u farmakološki aktivan metabolit tenofoviridifosfat. Tenofoviridifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugradnjom u virusnu DNA pomoću HIV RT-a što dovodi do prekida lanca DNA.

Tenofovir je aktivan protiv virusa HIV-1, HIV-2 i HBV.

Antivirusno djelovanje *in vitro*

Emtricitabin i tenofoviralfenamid pokazuju sinergističko antivirusno djelovanje u staničnoj kulturi. Nije bio opažen antagonizam s emtricitabinom ili tenofoviralfenamidom kad su se kombinirali s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Antivirusno djelovanje emtricitabina na laboratorijske i kliničke izolate virusa HIV-1 procijenjeno je na limfoblastoidnim staničnim linijama, staničnoj liniji MAGI CCR5 i PBMCs-ovima. Vrijednosti 50% učinkovite koncentracije (EC₅₀) za emtricitabin bile su u rasponu od 0,0013 do 0,64 µM. Emtricitabin je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi na podtipove virusa HIV-1 A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti EC₅₀ bile su u rasponu od 0,007 do 0,075 µM) i specifičnu aktivnost na sojeve virusa HIV-2 (vrijednosti EC₅₀ bile su u rasponu od 0,007 do 1,5 µM).

Antivirusna aktivnost tenofoviralfenamida na laboratorijske i kliničke izolate virusa HIV-1 podtipa B procijenjeno je na limfoblastoidnim staničnim linijama, PBMCs-ovima, primarnim monocitnim/makrofagnim stanicama i CD4+-T limfocitima. Vrijednosti EC₅₀ za tenofoviralfenamid bile su u rasponu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofoviralfenamid je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi na sve skupine virusa HIV-1 (M, N i O), uključujući podtipove A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti

EC₅₀ bile su u rasponu od 0,10 do 12,0 nM) i specifičnu aktivnost na sojeve HIV-2 (vrijednosti EC₅₀ bile su u rasponu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistencija

In vitro

Smanjena osjetljivost na emtricitabin povezana je s M184V/I mutacijama u HIV-1 RT.

Izolati virusa HIV-1 sa smanjenom osjetljivošću na tenofoviralfenamid izražavaju mutaciju K65R u HIV-1 RT; dodatno je kratkotrajno uočena i mutacija K70E u HIV-1 RT.

U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Provedeno je genotipiziranje HIV-1 izolata iz plazme svih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, a primali su fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida (10 mg) s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti u Ispitivanjima faze 3 GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111, s HIV-1 RNA ≥ 400 kopija/ml pri potvrđenom virološkom neuspjehu, u 144. tjednu ili u vrijeme ranog prekida primanja ispitivanog lijeka te je provedena analiza objedinjenih podataka. Do 144. tjedna uočena je jedna ili više primarnih mutacija povezanih s rezistencijom na emtricitabin, tenofoviralfenamid ili elvitegravir, u HIV-1 izolatima 12 od 22 bolesnika s procjenjivim genotipskim podacima iz uparene početne vrijednosti i izolata iz neuspješnog liječenja E/C/F/TAF-om (12 od 866 bolesnika [1,4%]) u usporedbi s 12 od 20 izolata od neuspješno liječenih bolesnika s procjenjivim genotipskim podacima iz skupine liječene E/C/F/TDF-om (12 od 867 bolesnika [1,4%]). U skupini liječenoj E/C/F/TAF-om nastale mutacije bile su M184V/I (n = 11) i K65R/N (n = 2) u RT te T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) i N155H (n = 2) u integrazi. Kod HIV-1 izolata od 12 bolesnika sa razvijenom rezistencijom u skupini liječenoj E/C/F/TDF-om nastale mutacije bile su M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) i L210W (n = 1) u RT te E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) i N155H/S (n = 3) u integrazi. Većina HIV-1 izolata od bolesnika iz obje skupine koji su razvili mutacije u integrazi povezane s rezistencijom na elvitegravir, razvili su i mutacije u RT-u povezane s rezistencijom na emtricitabin.

U bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om

U kliničkom ispitivanju bolesnika s HIV virološkom supresijom koji su istodobno zaraženi kroničnim hepatitisom B, koji su primali emtricitabin i tenofoviralfenamid u fiksnoj kombinaciji s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti (E/C/F/TAF) tijekom 48 tjedana (GS-US-292-1249, n = 72), 2 bolesnika bila su kvalificirana za analizu rezistencije. U ta 2 bolesnika, supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na bilo koji sastojak E/C/F/TAF-a nisu utvrđene u HIV 1 ili HBV.

Križna rezistencija u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni ili kod kojih je virus suprimiran

Virusi rezistentni na emtricitabin sa supstitucijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin.

Mutacije K65R i K70E imale su za posljedicu smanjenu osjetljivost na abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin i tenofovir, ali zadržanu osjetljivost na zidovudin.

HIV-1 rezistentan na više nukleozidnih lijekova s mutacijom dvostrukim umetanjem T69S ili kompleksom mutacija Q151M uključujući K65R pokazao je smanjenu osjetljivost na tenofoviralfenamid.

Klinički podaci

Nema ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid provedenih u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni.

Klinička djelotvornost lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid ustanovljena je u ispitivanjima provedenima s emtricitabinom i tenofoviralfenamidom kad su se davali u fiksnoj kombinaciji s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti E/C/F/TAF.

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni

U Ispitivanjima GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali emtricitabin 200 mg i tenofoviralfenamid 10 mg (n = 866) jednom dnevno ili emtricitabin 200 mg i tenofoviridizoproksil (u obliku fumarata) 245 mg (n = 867) jednom dnevno, s time da su obje terapije davane u fiksnoj kombinaciji s elvitegravirom 150 mg i kobicistatom 150 mg u jednoj tableti. Srednja vrijednost dobi bila je 36 godina (raspon: 18-76), 85% ih je bilo muškaraca, 57% su bili bijelci, 25% crnci i 10% azijati. Devetnaest posto bolesnika identificirano je kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,5 log₁₀ kopija/ml (raspon: 1,3-7,0), a 23% imalo je početno virusno opterećenje > 100 000 kopija/ml. Srednja početna vrijednost broja CD4+ stanica bila je 427 stanica/mm³ (raspon: 0-1360), a 13% imalo je broj CD4+ stanica < 200 stanica/mm³.

U usporedbi s E/C/F/TDF-om, E/C/F/TAF je pokazao statističku superiornost u postizanju vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 144. tjednu. Razlika u postotku bila je 4,2% (95% CI: 0,6% do 7,8%). Objedinjeni ishodi liječenja u 48 i 144 tjedna prikazani su u tablici 4.

Tablica 4: Objedinjeni virološki ishodi u Ispitivanjima GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 u 48. i 144. tjednu^{a,b}

	48. tjedan		144. tjedan	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	92%	90%	84%	80%
Razlika u liječenju	2,0% (95% CI: -0,7% do 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% do 7,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml^c	4%	4%	5%	4%
Bez viroloških podataka u okviru 48. ili 144. tjedna	4%	6%	11%	16%
Prekid primanja ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja ili smrti ^d	1%	2%	1%	3%
Prekid primanja ispitivanog lijeka iz drugih razloga i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^c	2%	4%	9%	11%
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijek primjenjivan	1%	< 1%	1%	1%
Udio (%) bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml po podskupinama				
Udio (%) bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml po podskupinama				
Dob				
< 50 godina	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 godina	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Spol				
Muški	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Ženski	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rasa				
Crnci	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Svi osim crnaca	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)

	48. tjedan		144. tjedan	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Početno virusno opterećenje				
≤ 100 000 kopija/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 kopija/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Početni broj CD4+ stanica				
< 200 stanica/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 stanica/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 kopija/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Razlika u liječenju	0,4% (95% CI: -3,0% do 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% do 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat

- ^a Okvir 48. tjedna bio je između 294. i 377. dana (uključivo); Okvir 144. tjedna bio je između 966. i 1049. dana (uključivo).
- ^b U oba ispitivanja bolesnici su stratificirani prema početnoj HIV-1 RNA (≤ 100 000 kopija/ml, > 100 000 kopija/ml do ≤ 400 000 kopija/ml, ili > 400 000 kopija/ml), prema broju CD4+ stanica (< 50 stanica/μl, 50-199 stanica/μl ili ≥ 200 stanica/μl) te po regiji (SAD ili izvan SAD-a).
- ^c Obuhvaća bolesnike koji su imali ≥ 50 kopija/ml u okviru 48. ili 144. tjedna; bolesnike koji su rano prestali primati ispitivani lijek zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti; bolesnike koji su prekinuli liječenje iz razloga koji nisu posljedica štetnog događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti i koji su u vrijeme prekida liječenja imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml.
- ^d Obuhvaća bolesnike koji su prekinuli liječenje zbog štetnog događaja ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do kraja vremenskog okvira, ako virološki podaci o liječenju tijekom određenog okvira nisu bili dostupni.
- ^e Obuhvaća bolesnike s prekidom liječenja iz razloga koji nisu posljedica štetnog događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja itd.

Srednja vrijednost povećanja od početne vrijednosti broja stanica CD4+ bila je 230 stanica/mm³ u bolesnika koji su primali E/C/F/TAF i 211 stanica/mm³ u bolesnika koji su primali E/C/F/TDF (p = 0,024) u 48. tjednu, te 326 stanica/mm³ u bolesnika liječenih E/C/F/TAF-om i 305 stanica/mm³ u bolesnika liječenih E/C/F/TDF-om u 144. tjednu (p = 0,06).

Klinička djelotvornost lijeka Emtricitabin/tenofovirafenamid u liječenju bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni također je ustanovljena u ispitivanju provedenom s emtricitabinom i tenofovirafenamidom (10 mg) kad su se davali u fiksnoj kombinaciji s darunavirom (800 mg) i kobicistatom u jednoj tableti (D/C/F/TAF). U Ispitivanju GS-US-299-0102, bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 kako bi primali fiksnu kombinaciju D/C/F/TAF jednom dnevno (n = 103) ili darunavir, kobicistat i emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat jednom dnevno (n = 50). Udjeli bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml i < 20 kopija/ml plazme prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: Virološki ishodi Ispitivanja GS-US-299-0102 u 24. i 48. tjednu^a

	24. tjedan		48. tjedan	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat i emtricitabin/ tenofoviridizoproksilfumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat i emtricitabin/ tenofoviridizoproksilfumarat (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	75%	74%	77%	84%
Razlika u liječenju	3,3% (95% CI: -11,4% do 18,1%)		-6,2% (95% CI: -19,9% do 7,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml^b	20%	24%	16%	12%
Bez viroloških podataka u okviru 48. tjedna	5%	2%	8%	4%

	24. tjedan		48. tjedan	
	D/C/F/ TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat i emtricitabin/ tenofoviridizoproksilfuma rat (n = 50)	D/C/F/ TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat i emtricitabin/ tenofoviridizoproksilfuma rat (n = 50)
Prekid primanja ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja ili smrti ^c	1%	0	1%	2%
Prekid primanja ispitivanog lijeka iz drugih razloga i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^d	4%	2%	7%	2%
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijevakprimjenjivan	0	0	0	0
HIV-1 RNA < 20 kopija/ml	55%	62%	63%	76%
Razlika u liječenju	-3,5% (95% CI: -19,8% do 12,7%)		-10,7% (95% CI: -26,3% do 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

^a Okvir 48. tjedna bio je između 294. i 377. dana (uključivo).

^b Obuhvaća bolesnike koji su imali ≥ 50 kopija/ml u okviru 48. tjedna; bolesnike koji su rano prestali primati ispitivani lijek zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti; bolesnike koji su prekinuli liječenje iz razloga koji nisu posljedica štetnog događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti i koji su u vrijeme prekida imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml.

^c Obuhvaća bolesnike koji su prekinuli liječenje zbog štetnog događaja ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do kraja vremenskog okvira, ako virološki podaci o liječenju tijekom određenog okvira nisu bili dostupni.

^d Obuhvaća bolesnike s prekidom iz razloga koji nisu posljedica štetnog događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja itd.

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 kod kojih je virus suprimiran

U randomiziranom, dvostruko slijepom Ispitivanju GS-US-311-1089 procjenjivane su djelotvornost i sigurnost prebacivanja odraslih bolesnika (n = 663) zaraženih virusom HIV-1 kod kojih je virus bio suprimiran s režima emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat na lijek

Emtricitabin/tenofoviralfenamid uz zadržavanje liječenja trećim antiretrovirusnim lijekom. U bolesnika je HIV-1 morao biti stabilno suprimiran (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) početnim režimom najmanje 6 mjeseci i biti bez mutacija povezanih s rezistencijom na emtricitabin ili tenofoviralfenamid prije ulaska u ispitivanje. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi se prebacili bilo na lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid (n = 333) ili ostali na svom početnom režimu koji sadrži emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat (n = 330). Bolesnici su bili stratificirani ovisno o skupini trećeg lijeka u njihovom prethodnom režimu liječenja. Na početku je 46% bolesnika primalo emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze (IP-om), a 54% bolesnika primalo je emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat u kombinaciji s nepojačanim trećim lijekom.

Ishodi liječenja u Ispitivanju GS-US-311-1089 do kraja 48. i 96. tjedna prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Virološki ishodi Ispitivanja GS-US-311-1089 u 48.^a i 96.^b tjednu

	48. tjedan		96. tjedan	
	Režim koji sadrži Emtricitabin/te nofovirafena mid (n = 333)	Režim koji sadrži emtricitabin/ tenofoviridizopr oksilfumarat (n = 330)	Režim koji sadrži Emtricitabin/te nofovirafena mid (n = 333)	Režim koji sadrži emtricitabin/ tenofoviridizopr oksilfumarat (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	94%	93%	89%	89%
Razlika u liječenju	1,3% (95% CI: -2,5% to 5,1%)		-0,5% (95% CI: -5,3% do 4,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml^c	< 1%	2%	2%	1%
Bez viroloških podataka u okviru 48. ili 96. tjedna	5%	5%	9%	10%
Prekid primanja ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja ili smrti ^d	2%	1%	2%	2%
Prekid primanja ispitivanog lijeka iz drugih razloga i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^e	3%	5%	7%	9%
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijek primjenjivan	< 1%	0	0	<1%
Udio (%) bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml prema prethodnom režimu liječenja				
Pojačani IP-ovi	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Ostali treći lijekovi	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

IP = inhibitor proteaze

^a Okvir 48. tjedna bio je između 294. i 377. dana (uključivo).

^b Okvir 96. tjedna bio je između 630. i 713. dana (uključivo).

^c Obuhvaća bolesnike koji su imali ≥ 50 kopija/ml u okviru 48. ili 96. tjedna; bolesnike koji su rano prestali primati ispitivani lijek zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti; bolesnike koji su prekinuli liječenje iz razloga koji nisu posljedica štetnog događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti i koji su u vrijeme prekida imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml.

^d Obuhvaća bolesnike koji su prekinuli liječenje zbog štetnog događaja ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do kraja vremenskog okvira, ako virološki podaci o liječenju tijekom određenog okvira nisu bili dostupni.

^e Obuhvaća bolesnike s prekidom iz razloga koji nisu posljedica štetnog događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja itd.

U Ispitivanju GS-US-311-1717, bolesnici kod kojih je virus bio suprimiran (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) i koji su bili na režimu abakavir/lamivudin najmanje 6 mjeseci randomizirani su u omjeru 1:1 kako bi se prebacili bilo na lijek Emtricitabin/tenofovirafenamid (N = 280) uz zadržavanje liječenja trećim lijekom s početka ispitivanja ili ostali na svom početnom režimu koji sadrži abakavir/lamivudin (N = 276).

Bolesnici su bili stratificirani ovisno o skupini trećeg lijeka u njihovom prethodnom režimu liječenja. Na početku je 30% bolesnika primalo abakavir/lamivudin u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze, a 70% bolesnika primalo je abakavir/lamivudin u kombinaciji s nepojačanim trećim lijekom. Stope virološkog uspjeha u 48. tjednu bile su sljedeće: režim koji je sadržavao lijek Emtricitabin/tenofovirafenamid: 89,7% (227 od 253 ispitanika); režim koji je sadržavao abakavir/lamivudin: 92,7% (230 od 248 ispitanika). U 48. tjednu, prebacivanje na režim koji sadrži Emtricitabin/tenofovirafenamid nije bilo inferiorno ostanku na početnom režimu koji sadrži abakavir/lamivudin u zadržavanju vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml.

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega

U otvorenom kliničkom Ispitivanju GS-US-292-0112 procijenjena je djelotvornost i sigurnost emtricitabina i tenofoviralfenamida u 242 bolesnika zaražena virusom HIV-1 s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR_{CG}$: 30-69 ml/min) koji su bili prebačeni na fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida (10 mg) s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti. U bolesnika je virus bio suprimiran (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) tijekom najmanje 6 mjeseci prije prebacivanja.

Srednja vrijednost dobi bila je 58 godina (raspon: 24-82), sa 63 bolesnika (26%) u dobi ≥ 65 godina. Sedamdeset i devet posto su bili muškarci, 63% su bili bijelci, 18% crnci i 14% azijati. Trinaest posto su identificirani kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Medijan $eGFR_{CG}$ na početku iznosio je 56 ml/min, a 33% bolesnika imalo je $eGFR$ od 30 do 49 ml/min. Srednja vrijednost početnog broja CD4⁺ stanica iznosila je 664 stanica/mm³ (raspon: 126-1813).

Nakon prebacivanja na fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti, 83,1% (197/237 bolesnika) bolesnika je u 144. tjednu zadržalo HIV-1 RNA < 50 kopija/ml.

U otvorenom kliničkom ispitivanju GS-US-292-1825, djelotvornost i sigurnost emtricitabina i tenofoviralfenamida, koji su se davali s elvitegravirom i kobicistatom kao fiksna kombinacija u tableti, procijenjene su u jednoj skupini od 55 odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1 sa završnim stadijem bolesti bubrega ($eGFR_{CG}$ < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi tijekom najmanje 6 mjeseci prije prebacivanja na emtricitabin i tenofoviralfenamid, koji su davani s elvitegravirom i kobicistatom kao fiksna kombinacija u tableti. Virus je u bolesnika bio suprimiran (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) tijekom najmanje 6 mjeseci prije prebacivanja na drugu terapiju.

Srednja vrijednost dobi bila je 48 godina (raspon: 23-64). Sedamdeset šest posto bili su muškarci, 82% bili su crnci, a 18% bijelci. Petnaest posto bolesnika izjasnilo se kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Srednja vrijednost broja CD4⁺ stanica na početku ispitivanja iznosila je 545 stanica/mm³ (raspon: 205-1473). U 48. tjednu, HIV-1 RNA < 50 kopija/ml zadržala se u 81,8% (45/55 bolesnika) nakon prebacivanja na emtricitabin i tenofoviralfenamid, koji su davani s elvitegravirom i kobicistatom kao fiksna kombinacija u tableti. Nije bilo klinički značajnih promjena u laboratorijskim vrijednostima lipida izmjerenih natašte u bolesnika koji su prebačeni na tu terapiju.

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om

U otvorenom Ispitivanju GS-US-292-1249, djelotvornost i sigurnost fiksne kombinacije emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti (E/C/F/TAF) procijenjene su u odraslih bolesnika istodobno zaraženih virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B. Šezdeset devet od 72 bolesnika prethodno su bili na antiretrovirusnoj terapiji koja je sadržavala TDF. Na početku liječenja E/C/F/TAF-om, 72 bolesnika imali su supresiju HIV-a (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) najmanje 6 mjeseci sa ili bez supresije HBV DNA i imali su kompenziranu funkciju jetre. Srednja vrijednost dobi je 50 godina (raspon od 28 do 67), 92% bolesnika bili su muškarci, 69% bijelaca, 18% crnaca i 10% azijata. Srednja vrijednost početnog broja stanica CD4⁺ bio je 636 stanica/mm³ (u rasponu od 263 do 1498). Osamdeset šest posto bolesnika (62/72) imalo je supresiju HBV-a (HBV DNA < 29 IU/ml) i 42% (30/72) bilo je HBeAg pozitivno pri ishodištu.

Od bolesnika koji su na početku bili HBeAg pozitivni, 1/30 (3,3%) postiglo je serokonverziju u anti-HBe u 48. tjednu. Od bolesnika koji su na početku bili HBsAg pozitivni, 3/70 (4,3%) postiglo je serokonverziju u anti-HBs u 48. tjednu.

U 48. tjednu, 92% bolesnika (66/72) zadržalo je HIV-1 RNA < 50 kopija/ml nakon prebacivanja na fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u broju stanica CD4⁺ u 48. tjednu bila je 2 stanice/mm³. Devedeset dva posto (66/72 bolesnika) imalo je HBV DNA < 29 IU/ml, što je utvrđeno analizom nepoznato = neuspjeh u 48. tjednu. Od 62 bolesnika koji su imali supresiju HBV-a pri ishodištu, 59 ih je zadržalo supresiju, a za 3 bolesnika podaci nisu poznati. Od 10 bolesnika koji nisu imali supresiju HBV-a na početku (HBV DNA $\geq$ 29 IU/ml), u 7 je došlo do supresije, 2 su zadržala

detektibilnost, a za 1 bolesnika podaci nisu poznati.

Ograničeni su klinički podaci o primjeni E/C/F/TAF-a u bolesnika istodobno zaraženih HIV/HBV-om, a koji nisu ranije bili liječeni.

Promjene u izmjerenoj mineralnoj gustoći kosti

U ispitivanjima u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, fiksna kombinacija emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti, bila je povezana s manjim smanjenjima mineralne gustoće kosti (BMD) u usporedbi s E/C/F/TDF tijekom 144 tjedna liječenja prema analizi rezultata dobivenih dvoenergetskom apsorpciometrijom rendgenskih zraka (DXA) kuka (srednja vrijednost promjene: -0,8% naspram -3,4%, $p < 0,001$) i lumbalne kralježnice (srednja vrijednost promjene: -0,9% naspram -3,0%, $p < 0,001$). U odvojenom ispitivanju, fiksna kombinacija emtricitabina i tenofoviralfenamida s darunavirom i kobicistatom u jednoj tableti, bila je također povezana s manjim smanjenjima BMD-a (izmjereno DXA analizom kuka i lumbalne kralježnice) tijekom 48 tjedana liječenja u usporedbi s darunavirom, kobicistatom, emtricitabinom i tenofovirdizoproksilfumaratom.

U ispitivanju u odraslih bolesnika kod kojih je virus bio suprimiran, poboljšanja BMD-a bila su opažena do kraja 96. tjedna nakon prebacivanja s režima koji sadrži TDF na Emtricitabin/tenofoviralfenamid u usporedbi s minimalnim promjenama pri ostanku na režimu koji sadrži TDF, kako je izmjereno DXA analizom kuka (srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti od 1,9% naspram -0,3%, $p < 0,001$) i lumbalne kralježnice (srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti od 2,2% naspram -0,2%, $p < 0,001$).

U ispitivanju u odraslih bolesnika kod kojih je virus bio suprimiran, BMD se nije značajno promijenio kroz 48 tjedana nakon prebacivanja s režima koji sadrži abakavir/lamivudin na lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid u usporedbi s ostankom na režimu koji sadrži abakavir/lamivudin, kako je izmjereno DXA analizom kuka (srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti od 0,3% naspram 0,2%, $p = 0,55$) i lumbalne kralježnice (srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti od 0,1% naspram $< 0,1\%$, $p = 0,78$).

Promjene u izmjerenoj funkciji bubrega

U ispitivanjima u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, fiksna kombinacija emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti davana tijekom 144 tjedna, bila je povezana s manjim utjecajem na parametre sigurnosti primjene za bubrege (mjereno prema eGFR_{CG} i omjeru proteina i kreatinina u mokraći nakon 144 tjedna liječenja te prema omjeru albumina i kreatinina u mokraći nakon 96 tjedana liječenja) u usporedbi s E/C/F/TDF. U 144 tjedna liječenja nijedan ispitanik nije prekinuo primjenu E/C/F/TAF-a zbog štetnog događaja nastalog tijekom liječenja povezanog s funkcijom bubrega, u usporedbi s 12 ispitanika koji su prekinuli primjenu E/C/F/TDF-a ($p < 0,001$).

U odvojenom ispitivanju u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, fiksna kombinacija emtricitabina i tenofoviralfenamida s darunavirom i kobicistatom u jednoj tableti, bila je povezana s manjim utjecajem na parametre sigurnosti primjene za bubrege tijekom 48 tjedana liječenja u usporedbi s darunavirom i kobicistatom davanim s emtricitabinom/tenofovirdizoproksilfumaratom (vidjeti također dio 4.4).

U ispitivanju u odraslih bolesnika kod kojih je virus bio suprimiran, mjere tubularne proteinurije bile su slične u bolesnika prebačenih na režim koji sadrži lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid u usporedbi s bolesnicima koji su ostali na početnom režimu koji sadrži abakavir/lamivudin. U 48. tjednu, medijan postotka promjene omjera proteina koji veže retinol i kreatinina u mokraći iznosio je 4% u skupini koja je primala Emtricitabin/tenofoviralfenamid i 16% u onih koji su ostali na režimu koji sadrži abakavir/lamivudin; a omjera beta-2 mikroglobulina i kreatinina u mokraći iznosio je 4% naspram 5%.

Pedijatrijska populacija

U otvorenom Ispitivanju GS-US-292-0106 u kojem je 50 adolescenata zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni primalo fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida (10 mg) s elvitegravinom i kobicistatom u jednoj tableti procijenjene su djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika emtricitabina i tenofoviralfenamida. Bolesnici su imali srednju vrijednost dobi 15 godina (raspon: 12-17), a 56% bile su djevojke, 12% azijati i 88% crnci. Na početku je medijan HIV-1 RNA u plazmi bio $4,7 \log_{10}$ kopija/ml, medijan broja CD4⁺ stanica bio je 456 stanica/mm³ (raspon: 95-1110) i medijan postotka CD4⁺ bio je 23% (raspon: 7-45%). Sveukupno, 22% bolesnika imalo je početnu razinu HIV-1 RNA u plazmi > 100 000 kopija/ml. U 48. tjednu, njih 92% (46/50) postiglo je HIV-1 RNA < 50 kopija/ml, što je slično stopama odgovora u ispitivanjima odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni. Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4⁺ stanica u 48. tjednu bila je 224 stanica/mm³. Do kraja 48. tjedna nije bila otkrivena pojava rezistencije na E/C/F/TAF.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži Emtricitabin/tenofoviralfenamid u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje infekcije HIV-1 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, emtricitabin se brzo i opsežno apsorbira i postiže vršne koncentracije u plazmi 1-2 sata nakon doziranja. Nakon peroralne primjene višestruke doze emtricitabina u 20 ispitanika zaraženih virusom HIV-1, vršne koncentracije (C_{max}) (srednja vrijednost $\pm$ SD) emtricitabina u plazmi pri dinamičkoj ravnoteži bile su $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$, a površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme tijekom 24-satnog intervala doziranja (AUC) bila je $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Srednja vrijednost najniže koncentracije u plazmi pri dinamičkoj ravnoteži 24 sata nakon primjene doze bila je jednaka ili veća od srednje vrijednosti IC₉₀ *in vitro* za anti-HIV-1 djelovanje.

Primjena emtricitabina s hranom nije utjecala na sistemsku izloženost emtricitabinu.

Nakon primjene hrane u zdravih ispitanika, vršne koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi, primijenjenog kao F/TAF (25 mg) ili E/C/F/TAF (10 mg), bile su opažene približno 1 sat nakon doziranja. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{zadnji} (srednja vrijednost $\pm$ SD) u sitom stanju nakon jedne doze od 25 mg tenofoviralfenamida primijenjenog u lijeku Emtricitabin/tenofoviralfenamid bile su $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ odnosno $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{zadnji} nakon jedne doze od 10 mg tenofoviralfenamida primijenjenog u E/C/F/TAF-u bile su $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$ odnosno $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

U odnosu na stanje natašte, primjena tenofoviralfenamida s visokomasnim obrokom (~800 kcal, 50% masti) uzrokovala je smanjenje C_{max} (15-37%) i povećanje AUC_{zadnji} (17-77%) tenofoviralfenamida.

Distribucija

In vitro vezanje emtricitabina za humane proteine plazme bilo je < 4% i nije ovisilo o koncentraciji u rasponu od 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Pri vršnoj koncentraciji u plazmi omjer srednje vrijednosti lijeka u plazmi i koncentracije lijeka u krvi iznosio je ~1,0, a omjer srednje vrijednosti koncentracije lijeka u spermi i koncentracije lijeka u plazmi iznosio je ~4,0.

In vitro vezanje tenofovira za humane proteine plazme je < 0,7% i ne ovisi o koncentraciji u rasponu od 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Vezanje tenofoviralfenamida na proteine ljudske plazme *ex vivo* u uzorcima prikupljenima tijekom kliničkih ispitivanja bilo je približno 80%.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja ukazuju da emtricitabin nije inhibitor ljudskih enzima CYP. Nakon primjene [¹⁴C]-emtricitabina, potpuna izolacija doze emtricitabina ostvarena je u urinu (~86%) i stolici (~14%). Trinaest posto doze izolirano je u urinu u obliku tri putativna metabolita. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dijela molekule pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (~9% doze), i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (~4% doze). Nisu pronađeni nikakvi drugi metaboliti.

Glavni put eliminacije tenofoviralaftenamida u ljudi je metabolizam kojim se razgradi > 80% peroralne doze. *In vitro* ispitivanja su pokazala da se tenofoviralaftenamid metabolizira u tenofovir (glavni metabolit) pomoću katepsina A u PBMCs-ovima (uključujući limfocite i druge ciljane stanice HIV-a) i makrofazima te pomoću karboksilesteraze-1 u hepatocitima. *In vivo* se tenofoviralaftenamid hidrolizira u stanicama do tenofovira (glavni metabolit), koji se zatim fosforilira u aktivni metabolit tenofovirdifosfat. U kliničkim ispitivanjima u ljudi, peroralna doza od 10 mg tenofoviralaftenamida (primijenjenog s emtricitabinom, elvitegravirom i kobicistatom) rezultirala je koncentracijama tenofovirdifosfata > 4 puta većima u PBMCs-ovima i > 90% manjim koncentracijama tenofovira u plazmi u usporedbi s peroralnom dozom tenofovirdizoproksila (u obliku fumarata) od 245 mg (primijenjenog s emtricitabinom, elvitegravirom i kobicistatom).

In vitro se tenofoviralaftenamid ne metabolizira pomoću CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6. Tenofoviralaftenamid se minimalno metabolizira pomoću CYP3A4. Nakon istodobne primjene s efavirenzom, umjerenim induktorom CYP3A, kao testom, izloženost tenofoviralaftenamidu se nije značajno promijenila. Nakon primjene tenofoviralaftenamida, [¹⁴C]-radioaktivnost u plazmi pokazala je profil ovisan o vremenu s tenofoviralaftenamidom kao najzastupljenijim u prvih nekoliko sati i mokraćnom kiselinom u preostalom razdoblju.

Eliminacija

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

Bubrežna ekskrecija nerazgrađenog tenofoviralaftenamida je manji put izlučivanja kojim se eliminira < 1% doze u urinu. Tenofoviralaftenamid se uglavnom eliminira nakon metabolizma u tenofovir. Tenofoviralaftenamid i tenofovir imaju medijan poluvremena u plazmi od 0,51 odnosno 32,37 sati. Tenofovir se eliminira bubrežima i putem glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Dob, spol i etnička pripadnost

Klinički značajne farmakokinetičke razlike vezane uz dob, spol ili etničku pripadnost nisu ustanovljene za emtricitabin ili tenofoviralaftenamid.

Pedijatrijska populacija

Izloženosti emtricitabinu i tenofoviralaftenamidu (davanima s elvitegravirom i kobicistatom) postignute u 24 pedijatrijska bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina koji su primali emtricitabin i tenofoviralaftenamid s elvitegravirom i kobicistatom u Ispitivanju GS-US-292-0106 bile su slične izloženostima postignutima u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni (tablica 7).

Tablica 7. Farmakokinetika emtricitabina i tenofoviralfenamida u adolescenata i odraslih koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima

	Adolescenti			Odrasli		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = nije primjenjivo

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (% CV)

^a n = 24 adolescenta (GS-US-292-0106); n = 19 odraslih (GS-US-292-0102)

^b n = 23 adolescenta (GS-US-292-0106, populacijska farmakokinetička analiza)

^c n = 539 (TAF) ili 841 (TFV) odraslih (GS-US-292-0111 i GS-US-292-0104, populacijska farmakokinetička analiza)

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici tenofoviralfenamida ili tenofovira između zdravih ispitanika i bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni CrCl > 15 ml/min i < 30 ml/min) u ispitivanju tenofoviralfenamida faze I. U zasebnom ispitivanju faze I u kojem se ispitivao samo emtricitabin, srednja vrijednost sistemske izloženosti emtricitabinu bila je viša u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (11,8 µg•h/ml). Sigurnost emtricitabina i tenofoviralfenamida nije ustanovljena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni CrCl ≥ 15 ml/min i < 30 ml/min).

Izloženost emtricitabinu i tenofoviru u 12 bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi koji su primali emtricitabin i tenofoviralfenamid s elvitegravirom i kobicistatom u fiksnoj kombinaciji (E/C/F/TAF) u ispitivanju GS-US-292-1825 bila je značajno veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Nisu opažene klinički važne razlike u farmakokinetici tenofoviralfenamida između bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi i onih s normalnom funkcijom bubrega. Nije bilo utvrđenih novih sigurnosnih pitanja u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi koji su primali fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti (vidjeti dio 4.8).

Nema podataka o farmakokinetici emtricitabina ili tenofoviralfenamida u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) koji nisu na kroničnoj hemodijalizi. Sigurnost emtricitabina i tenofoviralfenamida u tih bolesnika nije ustanovljena.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre; međutim emtricitabin se neznatno metabolizira putem enzima jetre, pa bi učinak oštećenja funkcije jetre trebao biti ograničen.

Nisu zapažene klinički važne promjene u farmakokinetici tenofoviralfenamida ili njegovog metabolita tenofovira u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre, ukupne koncentracije tenofoviralfenamida i tenofovira u plazmi niže su od onih opaženih u ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Nakon korekcije za vezanje na proteine, koncentracije nevezanog (slobodnog) tenofoviralfenamida u plazmi kod teškog oštećenja funkcije jetre slične su onima kod normalne funkcije jetre.

Istodobna infekcija virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Farmakokinetika emtricitabina i tenofoviralfenamida nije potpuno procijenjena u bolesnika koji su istodobno zaraženi HBV-om i/ili HCV-om.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Emtricitabin je pokazao nisku razinu kancerogenosti u miševa i štakora.

Neklinička ispitivanja tenofoviralfenamida na štakorima i psima otkrila su da su kost i bubreg primarni ciljni organi toksičnog djelovanja. Toksičnost za kost uočena je kao smanjeni BMD u štakora i pasa pri izloženostima tenofovirusu najmanje četiri puta većima od onih očekivanih nakon primjene lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid. U oku pasa bila je prisutna minimalna infiltracija histiocitima kod izloženosti tenofoviralfenamidu i tenofovirusu koja je bila približno 4 odnosno 17 puta veća od one očekivane nakon primjene lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid.

Tenofoviralfenamid nije pokazao mutagenost ni klastogenost u konvencionalnim pretragama genotoksičnosti.

Budući da je izloženost tenofovirusu u štakora i miševa nakon primjene tenofoviralfenamida manja nego pri primjeni tenofoviridizoproksilfumarata, ispitivanja kancerogenosti te perinatalno i postnatalno ispitivanje u štakora provedena su samo s tenofoviridizoproksilfumaratom. Nije otkriven poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofoviridizoproksilfumarat smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
crni željezov oksid (E172)

200 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
boja *Indigo carmine Aluminum lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Blisteri

2 godine

HDPE boca

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blisteri

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

HDPE boca

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim neprozirnim polipropilenskim (PP) sigurnosnim zatvaračem za djecu i sredstvom za sušenje, koja sadrži 30 ili 90 filmom obloženih tableta..

200 mg/25 mg filmom obložene tablete

Blister (OPA/alu/PE/sredstvo za sušenje/HDPE-alu/PE) koji sadrži 30 i 90 filmom obloženih tableta.

Perforirani blister s jediničnim dozama (OPA/alu/PE/sredstvo za sušenje/HDPE-alu/PE) koji sadrži 30 x 1 i 90 x 1 filmom obloženu tabletu.

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim neprozirnim polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu i sredstvom za sušenje koja sadrži 30 i 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

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

200 mg/10 mg filmom obložene tablete

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg filmom obložene tablete

EU/1/25/1952/003

EU/1/25/1952/004

EU/1/25/1952/005

EU/1/25/1952/006

EU/1/25/1952/007

EU/1/25/1952/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. srpnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

PRILOG II.

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

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

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., 2900 Komárom,
Mađarska

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BOCU****1. NAZIV LIJEKA**

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/10 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarat u količini koja odgovara 10 mg tenofoviralfenamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

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

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/10 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarat u količini koja odgovara 10 mg tenofoviralfenamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarat u količini koja odgovara 25 mg tenofoviralfenamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
90 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

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

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Blister s jediničnom dozom: za primjenu kroz usta.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BOCU****1. NAZIV LIJEKA**

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/25 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarat u količini koja odgovara 25 mg tenofoviralfenamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

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

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/25 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarat u količini koja odgovara 25 mg tenofoviralfenamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

EXP

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/10 mg filmom obložene tablete
Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/25 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
3. Kako uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris i za što se koristi

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris sadrži dvije djelatne tvari:

- **emtricitabin**, antiretrovirusni lijek poznat kao nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, antiretrovirusni lijek poznat kao nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI).

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris koči djelovanje enzima reverzne transkriptaze koji je nužan za umnažanje virusa. Zato Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris smanjuje količinu HIV-a u Vašem tijelu.

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris se u kombinaciji s drugim lijekovima primjenjuje za **liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije 1 (HIV-1)** u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, koji imaju tjelesnu težinu od najmanje 35 kg.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris

Nemojte uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris

- **ako ste alergični na emtricitabin, tenofoviralfenamid** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. ove upute).

Upozorenja i mjere opreza

Za vrijeme uzimanja lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris morate ostati pod nadzorom svog liječnika.

Ovaj lijek ne može izliječiti HIV-infekciju. Dok uzimate lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris i dalje možete razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris:

- **ako imate tegobe s jetrom ili ste imali bolest jetre, uključujući hepatitis.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većemu riziku od teških i potencijalno fatalnih jetrenih komplikacija. Ako ste zaraženi virusom hepatitisa B, liječnik će pažljivo razmotriti najbolji režim liječenja za Vas.

ako ste zaraženi virusom hepatitisa B, tegobe s jetrom mogu se pogoršati nakon što prestanete uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris. Nemojte prestati uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom: pogledajte dio 3., *Nemojte prestati uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris.*

- liječnik Vam možda neće propisati Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ako virus koji imate uključuje određenu mutaciju povezanu s otpornošću na lijek, jer Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris tada možda neće moći tako učinkovito smanjiti količinu virusa HIV-a u tijelu.
- **ako ste imali bolest bubrega ili su pretrage pokazale da imate tegobe s bubrezima.** Liječnik može zatražiti da na početku i tijekom liječenja lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris napravite krvne pretrage kako bi pratio rad Vaših bubrega.

Dok uzimate lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris

Kad jednom počnete uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, pazite na:

- **znakove upale ili infekcije**
- **bol u zglobovima, ukočenost ili tegobe s kostima.**

→ **Ako primijetite neki od ovih simptoma, odmah o tome obavijestite svog liječnika.** Za više informacija, pogledajte dio 4., *Moguće nuspojave.*

Postoji mogućnost da Vam se jave tegobe s bubrezima ako Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris uzimate tijekom dugog vremenskog razdoblja (pogledajte *Upozorenja i mjere opreza*).

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci u dobi od 11 godina i mlađoj ili ako imaju težinu manju od 35 kg. Primjena lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris u djece u dobi od 11 godina i mlađoj još nije ispitana.

Drugi lijekovi i Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris može biti u interakciji s drugim lijekovima. Kao rezultat, količine lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ili drugih lijekova u Vašoj krvi mogu biti promijenjene. To može spriječiti ispravno djelovanje lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će Vam slučajevima liječnik trebati prilagoditi dozu ili provjeriti razine u krvi.

Lijekovi za liječenje infekcije virusom hepatitisa B:

Ne smijete uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris s lijekovima koji sadrže:

- **tenofoviralfenamid**
- **tenofovirdizoproksil**
- **lamivudin**
- **adefovirdipivoksil.**

→ **Obavijestite svog liječnika** ako uzimate bilo koji od ovih lijekova.

Druge vrste lijekova:

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- **antibiotike**, primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija, uključujući i tuberkulozu, a koji sadrže:
 - rifabutin, rifampicin i rifapentin
- **antivirusne lijekove, primjenjuju se za liječenje HIV-a:**
 - emtricitabin i tipranavir
- **antikonvulzive**, primjenjuju se za liječenje epilepsije, kao što su:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital i fenitoin
- **biljne lijekove**, primjenjuju se za liječenje depresije i tjeskobe, a koji sadrže:
 - gospinu travu (*Hypericum perforatum*)

→ **Obavijestite svog liječnika ako uzimate navedene ili bilo koje druge lijekove.** Ne prekidajte liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite i pitajte ga o mogućim koristima i rizicima antiretrovirusne terapije za Vas i Vaše dijete.

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

Nemojte dobiti tijekom liječenja lijekom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris. Jedna od djelatnih tvari iz ovoga lijeka prelazi u majčino mlijeko.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate **o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris imate omaglicu, nemojte upravljati vozilom niti raditi s alatima ili na strojevima.

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:

Odrasli: jedna tableta svaki dan, s hranom ili bez nje.

Adolescenti u dobi od 12 godina i stariji, koji imaju tjelesnu težinu najmanje 35 kg: jedna tableta svaki dan, s hranom ili bez nje.

Zbog gorkog okusa, ne preporučuje se tabletu žvakati ili drobiti.

Ako Vam je tabletu teško progutati cijelu, možete je prepoloviti. Da biste postigli cijelu dozu, obje polovice tablete uzmite odmah, jednu za drugom. Prepolovljenu tabletu nemojte pohraniti.

Uvijek uzimajte onu dozu koju Vam je preporučio liječnik. To je iz razloga da budete sigurni da je lijek koji uzimate potpuno djelotvoran, te da smanjite rizik od razvoja otpornosti na liječenje. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.

Ako ste na dijalizi, uzmite svoju dnevnu dozu lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris nakon završetka postupka dijalize.

Ako uzmete više lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris nego što ste trebali

Ako uzmete više od preporučene doze lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, može Vam se povećati rizik od nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4., *Moguće nuspojave*).

Odmah se javite liječniku ili u najbližu hitnu službu zbog savjeta. Imajte bocu s tabletama sa sobom, tako da možete pokazati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris.

Ako ipak propustite uzeti dozu:

- **Ako to primijetite unutar 18 sati** od propuštene doze lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, tabletu morate uzeti što prije. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako to primijetite kada je prošlo 18 sati ili više** od propuštene doze lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, onda nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako povratite unutar 1 sata od uzimanja lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, uzmite drugu tabletu.

Nemojte prestati uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris

Nemojte prestati uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Prestanak uzimanja lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris može ozbiljno utjecati na djelotvornost budućeg liječenja. Ako zbog bilo kojeg razloga prestanete uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, porazgovarajte s liječnikom prije nego što ponovno počnete uzimati tablete lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris.

Kad Vam se smanji zaliha lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, nabavite još lijeka od liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno zato što količina virusa može početi rasti ako se i samo nekoliko dana prestane uzimati lijek. Nakon toga može postati teže liječiti bolest.

Ako imate i HIV-infekciju i hepatitis B, jako je važno da ne prestanete uzimati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Možda ćete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja napraviti krvne pretrage. U nekih bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre prekid liječenja može dovesti do pogoršanja hepatitisa, što može biti opasno po život.

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite liječnika

- **Bilo koji znak upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću (SIDA) i koji su imali oportunističke infekcije (infekcije koje nastaju u osoba sa slabim imunološkim sustavom) mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija ubrzo nakon početka antiretrovirusnog liječenja. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora, što tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.
- **Autoimuni poremećaji** (imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma), mogu se također dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Pazite na bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput:
 - slabost mišića
 - slabost koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se nagore prema trupu tijela
 - osjećaj lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti

→ Ako primijetite gore opisane nuspojave, odmah o tome obavijestite liječnika.

Vrlo česte nuspojave

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

- mučnina

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- abnormalni snovi
- glavobolja
- omaglica
- proljev
- povraćanje
- bol u trbuhu
- vjetrovi (*flatulencija*)
- osip
- umor

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nizak broj crvenih krvnih stanica (*anemija*)
- tegobe s probavom koje uzrokuju nelagodu nakon obroka (*dispepsija*)
- oticanje lica, usana, jezika ili grla (*angioedem*)
- svrbež (*pruritus*)
- koprivnjača (*urtikarija*)
- bol u zglobovima (*artralgija*)

→ Ako neka od ovih nuspojava postane ozbiljna, obavijestite svog liječnika.

Druge nuspojave koje se mogu javiti tijekom liječenja HIV-a

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- **Tegobe s kostima.** Neki bolesnici koji uzimaju kombinirane antiretrovirusne lijekove kao što je Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis mogu razviti bolest kostiju koja se zove *osteonekroza* (odumiranje koštanog tkiva prouzrokovano gubitkom prokrvljenosti kosti). Uzimanje ove vrste lijeka tijekom dugog razdoblja, uzimanje kortikosteroida, pijeње alkohola, jako oslabljen imunološki sustav i prekomjerna tjelesna težina mogu biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su:
 - ukočenost zglobova,
 - tupi bolovi i probadanje u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu),
 - poteškoće pri kretanju.
- **Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, obavijestite svog liječnika.**

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i načinom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i sa samim lijekovima za liječenje HIV-a. Liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Blisteri: ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C

Boce: lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis sadrži

Djelatne tvari su emtricitabin i tenofoviralfenamid.

Jedna filmom obložena tableta lijeka Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis sadrži 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarat u količini koja odgovara 10 mg tenofoviralfenamida ili 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarat u količini koja odgovara 25 mg tenofoviralfenamida.

Drugi sastojci su

Jezgra tablete:

Mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat.

Film ovojnica:

Poli(vinilni alkohol) djelomično hidroliziran, titanijev dioksid, (E171), crni željezov oksid (E172) (samo filmom obložene tablete od 200 mg/10 mg), makrogol, talk, boja *Indigo carmine Aluminum lake* (E132) (samo filmom obložene tablete od 200 mg/25 mg).

Kako Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris izgleda i sadržaj pakiranja

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/10 mg filmom obložene tablete (tablete) su sive filmom obložene bikonveksne tablete pravokutnog oblika i ukošenog ruba (veličine približno 15 mm x 7 mm), s utisnutom oznakom „ET 1“ na jednoj strani tablete i V na drugoj strani.

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/25 mg filmom obložene tablete (tablete) su plave filmom obložene bikonveksne tablete pravokutnog oblika i ukošenog ruba (veličine približno 15 mm x 7 mm), s utisnutom oznakom „ET 2“ na jednoj strani tablete i V na drugoj strani.

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris dolazi u bocama od 30 i 90 filmom obloženih tableta (sa sredstvom za sušenje od silika gela koje se mora čuvati u boci radi zaštite tableta). Sredstvo za sušenje od silika gela nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bocu s 30 ili 90 filmom obloženih tableta, Filmom obložene tablete od 200 mg/25 mg dostupne su i u kutijama koje sadrže blistere od 30 i 90 filmom obloženih tableta i perforirane blistere s jediničnim dozama od 30 x 1 i 90 x 1 filmom obložena tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

Proizvođač

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom,
Mađarska

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf.: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España

Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatris Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited.
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatris Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products S.R.L.
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{mjesec GGGG}>.

Ostali izvori informacija

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