PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 200 mg/245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilmaleata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tableta sadržava 93,6 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Svijetlozelena, filmom obložena, bikonveksna tableta u obliku kapsule, dimenzija 19,80 mm x 9,00 mm s utisnutom oznakom „M" na jednoj strani tablete i „ETD" na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje infekcije virusom HIV-1:
Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan je indiciran u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji za liječenje odraslih osoba koje su zaražene virusom HIV-1 (vidjeti dio 5.1).

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan također je indiciran za liječenje adolescenata koji su zaraženi virusom HIV-1, s rezistencijom na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (engl. NRTIs) ili toksičnošću koja onemogućuje primjenu lijekova prve linije (vidjeti dio 4.2, 4.4 i 5.1).

Predekspozicijska profilaksa (PrEP):
Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan je indiciran u kombinaciji s provođenjem mjera sigurnijeg spolnog odnosa za predekspozicijsku profilaksu kako bi se smanjio rizik od infekcije virusom HIV-1 prenesene spolnim putem u odraslih osoba i adolescenata s visokim rizikom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Liječenje HIV-a u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, tjelesne težine najmanje 35 kg: jedna tableta, jedanput na dan.

Sprječavanje HIV-a u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, tjelesne težine najmanje 35 kg: jedna tableta, jedanput na dan.

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

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

Ako nastupi povraćanje, a prošlo je manje od 1 sata od uzimanja lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, treba uzeti drugu tabletu. Ako povraćanje nastupi nakon više od 1 sata od uzimanja lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, nije potrebno uzeti drugu dozu.

Posebne populacije

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

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

Odrasle osobe s oštećenjem bubrega:
Emtricitabin/tenofovirdizoproksil se smije koristiti samo u osoba s klirensom kreatinina (CrCl) < 80 ml/min ako se smatra da su moguće koristi veće od mogućih rizika. Vidjeti tablicu 1.

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

	Liječenje infekcije virusom HIV-1	**Predekspozicijska profilaksa**
Blago oštećenje funkcije bubrega (CrCl 50-80 ml/min)	Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja govore u prilog doziranju jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).	Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja govore u prilog doziranju jedanput na dan u osoba koje nisu zaražene virusom HIV-1 i imaju CrCl 60 – 80 ml/min. Ne preporučuje se primjena u osoba koje nisu zaražene virusom HIV-1 i imaju CrCl < 60 ml/min jer nije ispitan u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).
Umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30-49 ml/min)	Primjena proksila svakih 48 sati preporučuje se na temelju modela farmakokinetičkih podataka za pojedinačnu dozu emtricitabina i tenofovirdizoproksila u ispitanika koji nisu zaraženi virusom HIV-a, s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).	Ne preporučuje se primjena u ovoj populaciji.
Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl <30 ml/min) i pacijenti na hemodijalizi	Ne preporučuje se jer se kombiniranom tabletom ne mogu postići prikladna smanjenja doze.	Ne preporučuje se primjena u ovoj populaciji.

Pedijatrijska populacija s oštećenjem bubrega:
Ne preporučuje se primjena u osoba mlađih od 18 godina koje imaju oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.4).

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

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Primjena kroz usta. Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan je najbolje uzimati s hranom.

Filmom obložena tableta može se smrviti u približno 100 ml vode, soka od naranče ili soka od grožđa i odmah uzeti.

4.3 Kontraindikacije

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

Primjena za predekspozicijsku profilaksu u osoba s nepoznatim ili pozitivnim HIV-1 statusom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pacijenti s virusom HIV-1 koji nosi mutaciju

Primjenu lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan treba izbjegavati u pacijenata s HIV-1 koji nosi mutaciju K65R, a koji su već bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Ukupna strategija sprječavanja infekcije virusom HIV-1

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil nije uvijek djelotvoran u sprječavanju dobivanja virusa HIV-1. Nije poznato vrijeme do nastupa zaštite nakon početka uzimanja emtricitabin/tenofovirdizoproksila.

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil smije se primjenjivati za predekspozicijsku profilaksu samo u sklopu ukupne strategije sprječavanja infekcije virusom HIV-1, koja uključuje i primjenu drugih mjera sprječavanja infekcije virusom HIV-1 (npr. dosljedna i ispravna uporaba kondoma, poznavanje HIV-1 statusa, redovito testiranje na druge spolno prenosive infekcije).

Rizik od rezistencije kod neotkrivene infekcije virusom HIV-1
Emtricitabin/tenofovirdizoproksil smije se primjenjivati samo za smanjenje rizika od dobivanja virusa HIV-1 u osoba u kojih je potvrđeno da su HIV-negativne (vidjeti dio 4.3). Dok uzimaju emtricitabin/tenofovirdizoproksil radi predekspozicijske profilakse, te se osobe trebaju često testirati (npr. najmanje svaka 3 mjeseca) s pomoću kombiniranog testa antigen-protutijelo kako bi se potvrdilo da su i dalje HIV-negativne.

Sam emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne čini potpuni režim liječenja infekcije virusom HIV-1 i u osoba s neotkrivenom infekcijom virusom HIV-1 koje uzimaju samo emtricitabin/tenofovirdizoproksil pojavile su se mutacije povezane s rezistencijom virusa HIV-1.

Ako su prisutni klinički simptomi sukladni akutnoj virusnoj infekciji, a sumnja se na nedavnu (< 1 mjeseca) izloženost virusu HIV-1, primjenu emtricitabin/tenofovirdizoproksila treba odgoditi za najmanje mjesec dana i ponovno provjeriti HIV-1 status prije početka primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila za predekspozicijsku profilaksu.

Važnost pridržavanja terapije
Učinkovitost emtricitabin/tenofovirdizoproksila u smanjivanju rizika od dobivanja virusa HIV-1 jako korelira s pridržavanjem terapije kako je dokazano mjerljivim razinama lijeka u krvi (vidjeti dio 5.1). Osobama koje nisu zaražene virusom HIV-1 treba opetovano savjetovati da se strogo pridržavaju preporučenog dnevnog rasporeda doziranja emtricitabin/tenofovirdizoproksila.

Pacijenti s infekcijom virusom hepatitisa B ili C

Pacijenti zaraženi virusom HIV-1 i s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. Liječnici se trebaju pridržavati trenutno važećih smjernica za liječenje infekcije HIV-om u pacijenata istovremeno zaraženih virusom hepatitisa B (HBV) ili virusom hepatitisa C (HCV).

Sigurnost i djelotvornost primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila za predekspozicijsku profilaksu u pacijenata s infekcijom HBV-om ili HCV-om nije ustanovljena.

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

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

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

Bolest jetre

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

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

Učinci na bubrege i kosti u odraslih

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

Praćenje funkcije bubrega
Prije nego se započne terapija lijekom Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan za liječenje infekcije virusom HIV-1 ili za predekspozicijsku profilaksu, preporučuje se u svih osoba izračunati klirens kreatinina.

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

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

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

Postupanje u slučaju sumnje na oštećenje bubrega u pacijenata zaraženih virusom HIV-1
Ako su u bilo kojeg pacijenta koji prima emtricitabin/tenofovirdizoproksil fosfati u serumu < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ili se klirens kreatinina smanji na < 50 ml/min, unutar jednoga tjedna treba ponovno procijeniti funkciju bubrega, kao i izmjeriti koncentracije glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Također treba razmotriti mogućnost prekida liječenja emtricitabin/tenofovirdizoproksilom u pacijenata u kojih je klirens kreatinina smanjen na < 50 ml/min ili u kojih su fosfati u serumu sniženi na < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/l). Prekid liječenja emtricitabin/tenofovirdizoproksilom također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

Sigurnost bubrega uz emtricitabin/tenofovirdizoproksil istraživana je samo u vrlo ograničenoj mjeri kod pacijenata zaraženih s HIV-1 s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min). Preporučuje se prilagođavanje intervala doziranja kod pacijenata zaraženih virusom HIV-1 s klirensom kreatinina između 30−49 ml/min (vidjeti dio 4.2). Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da produljeni interval doziranja nije optimalan i da može rezultirati povećanom toksičnošću i mogućim neadekvatnim odgovorom. Nadalje, u malom kliničkom ispitivanju, podskupina pacijenata s klirensom kreatinina između 50 i 60 ml/min koji su primali tenofovirdizoproksil u kombinaciji s emtricitabinom svaka 24 sata imala je za 2−4 puta veću izloženost tenofoviru i pogoršanje funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Stoga je potrebna oprezna procjena odnosa koristi i rizika kad se emtricitabin/tenofovirdizoproksil primjenjuje u pacijenata s klirensom kreatinina < 60 ml/min i treba pažljivo pratiti funkciju bubrega. Osim toga, klinički odgovor na liječenje treba pažljivo pratiti u pacijenata koji primaju emtricitabin/tenofovirdizoproksil u produljenom intervalu doziranja. Primjena emtricitabin/tenofovirdizoproksila se ne preporučuje pacijentima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) i pacijentima kojima je potrebna hemodijaliza, jer se kombiniranom tabletom ne može postići odgovarajuće smanjenje doze (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Postupanje u slučaju sumnje na oštećenje bubrega kod predekspozicijske profilakse
Emtricitabin/tenofovirdizoproksil nije ispitan u osoba koje nisu zaražene virusom HIV-1 s klirensom kreatinina < 60 ml/min, pa se stoga ne preporučuje njegova primjena u toj populaciji. Ako su u bilo koje osobe koja prima emtricitabin/tenofovirdizoproksil za predekspozicijsku profilaksu fosfati u serumu < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/l) ili se klirens kreatinina smanji na < 60 ml/min, unutar jednoga tjedna treba ponovno ocijeniti funkciju bubrega, kao i izmjeriti koncentracije glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Treba razmotriti mogućnost prekida primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila u osoba u kojih je klirens kreatinina smanjen na < 60 ml/min ili su fosfati u serumu sniženi na < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/l). Prekid primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega i kad se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

Učinci na kosti
Abnormalnosti na kostima, poput osteomalacije, koje se mogu očitovati kao perzistentni ili pogoršavajući bolovi u kostima te rijetko pridonose prijelomima, mogu biti povezane s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom uzrokovanom primjenom tenofovirdizoproksila (vidjeti dio 4.8).

U slučaju sumnje ili otkrivanja na abnormalnosti na kostima, potrebno je odgovarajuće se konzultirati.

Liječenje infekcije virusom HIV-1:
Smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) pri primjeni tenofovirdizoproksila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do

144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om. Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u pacijenata liječenih tenofovirdizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. Ukupno gledano, u pacijenata s osteoporozom ili prijelomima kostiju u anamnezi potrebno je razmotriti druge režime liječenja s obzirom na abnormalnosti na kostima povezane s primjenom tenofovirdizoproksila i ograničenja dugoročnih podataka o utjecaju tenofovirdizoproksila na zdravlje kosti i rizik od prijeloma.

Predekspozicijska profilaksa:
U kliničkim ispitivanjima u osoba koje nisu zaražene virusom HIV-1 bila su opažena mala smanjenja BMD-a. U ispitivanju koje je uključilo 498 muškaraca, srednja vrijednost promjene BMD-a od početnih vrijednosti do vrijednosti u 24. tjednu kretala se u rasponu od −0,4 % do −1,0 % u kuku, kralježnici, vratu i trohanteru bedrene kosti u muškaraca koji su svakodnevno primali profilaksu emtricitabin/tenofovirdizoproksilom (n = 247) u odnosu na one koji su primali placebo (n = 251).

Učinci na bubrege i kosti u pedijatrijskoj populaciji

Pri liječenju infekcije virusom HIV-1 u pedijatrijskoj populaciji postoje nesigurnosti vezane uz dugoročne učinke tenofovirdizoproksila na bubrege i kosti te dugoročne učinke emtricitabin/tenofovirdizoproksila na bubrege i kosti kada se primjenjuje za predekspozicijsku profilaksu u adolescenata koji nisu zaraženi virusom HIV-1 (vidjeti dio 5.1). Štoviše, reverzibilnost toksičnosti za bubrege nakon prestanka primjene tenofovirdizoproksila za liječenje infekcije virusom HIV-1 ili nakon prestanka primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila za predekspozicijsku profilaksu ne može se sa sigurnošću utvrditi.

Preporučuje se multidisciplinarni pristup kako bi se odredio omjer koristi/rizika pri primjeni emtricitabin/tenofovirdizoproksila za liječenje infekcije virusom HIV-1 ili za predekspozicijsku profilaksu, odlučilo o prikladnom praćenju tijekom liječenja (uključujući odluku o prekidu liječenja) i razmotrila potreba za dodatnim liječenjem od slučaja do slučaja.

Kada se emtricitabin/tenofovirdizoproksil primjenjuje za predekspozicijsku profilaksu, svaku bi osobu trebalo ponovno procijeniti na svakom kontrolnom pregledu kako bi se utvrdilo je li i dalje pod visokim rizikom od infekcije virusom HIV-1. Rizik od infekcije virusom HIV-1 treba razmotriti u odnosu na potencijalne učinke dugoročne primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila na bubrege i kosti.

Učinci na bubrege
Bubrežne nuspojave u skladu s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom zabilježene su u pedijatrijskih pacijenata u dobi od 2 do < 12 godina zaraženih virusom HIV-1 u kliničkom ispitivanju GS-US-104-0352 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Praćenje funkcije bubrega
Funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfate u serumu) treba procijeniti prije uvođenja emtricitabin/tenofovirdizoproksila za liječenje infekcije virusom HIV-a ili predekspozicijske profilakse i treba je pratiti tijekom primjene kao i u odraslih osoba (vidjeti gore).

Postupanje u slučaju sumnje na oštećenje bubrega
Ako su u bilo kojeg pedijatrijskog pacijenta koji prima emtricitabin/tenofovirdizoproksil fosfati u serumu < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), unutar jednog tjedna treba ponovno procijeniti funkciju bubrega, kao i izmjeriti koncentracije glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8, proksimalna tubulopatija). Ako se posumnja na abnormalnosti funkcije bubrega ili ih se otkrije, potrebno je konzultirati se s nefrologom o mogućnosti prekida primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila. Prekid primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio ni jedan drugi uzrok.

Istovremena primjena i rizik od toksičnosti za bubrege
Vrijede iste preporuke kao za odrasle (vidjeti dio Istovremena primjena drugih lijekova, u nastavku).

Oštećenje bubrega
Ne preporučuje se primjena emtricitabin/tenofovirdizoproksila u osoba s oštećenjem bubrega mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2). Liječenje emtricitabin/tenofovirdizoproksilom ne smije se započeti u pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem bubrega i mora se prekinuti u pedijatrijskih pacijenata koji tijekom liječenja emtricitabin/tenofovirdizoproksilom razviju oštećenje bubrega.

Učinci na kosti
Primjena tenofovirdizoproksila može izazvati smanjenje BMD-a. Učinci promjena BMD-a povezanih s tenofovirdizoproksilom na dugoročno zdravlje kostiju i rizik od budućih prijeloma nisu izvjesni (vidjeti dio 5.1).

Ako se tijekom primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila u pedijatrijskih pacijenata otkriju abnormalnosti kosti ili se na njih posumnja, potrebno je konzultirati se s endokrinologom i/ili nefrologom.

Tjelesna težina i metabolički parametri

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

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analozima 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 analozima 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 pacijenata 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 su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije, te upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.
Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

Oportunističke infekcije

Pacijenti zaraženi virusom HIV-1 koji primaju emtricitabin/tenofovirdizoproksil ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om pa stoga trebaju biti pod pažljivim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju pacijenata s bolestima povezanima 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 pacijenata s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Pacijente treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Istovremena primjena drugih lijekova

Potrebno je izbjegavati primjenu emtricitabin/tenofovirdizoproksila uz istovremenu ili nedavnu primjenu nefrotoksičnih lijekova (vidjeti dio 4.5). Ako se istovremena primjena s nefrotoksičnim lijekovima ne može izbjeći, potrebno je tjedno pratiti funkciju bubrega.

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

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

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin, tenofovirdizoproksil (u obliku tenofovirdizoproksila), tenofoviralafenamid ili s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Emtricitabin/tenofovirdizoproksil se ne smije primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom.

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

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

Istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina
Ne preporučuje se istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.5).

Trostruka terapija nukleozidima

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

Starije osobe

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil nije ispitivan u osoba starijih od 65 godina. Kod osoba starijih od 65 godina veća je vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga potrebno primijeniti oprez kad se emtricitabin/tenofovirdizoproksil primjenjuje kod starijih osoba.

Pomoćne tvari

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan sadržava laktozu hidrat. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil je tableta s kombinacijom fiksnih doza emtricitabina i tenofovirdizoproksila, pa sve interakcije koje su utvrđene u zasebnoj primjeni tih lijekova mogu nastupiti i pri kombinaciji fiksnih doza. Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Farmakokinetika emtricitabina i tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže nije se promijenila kada su emtricitabin i tenofovirdizoproksil primijenjeni zajedno, u odnosu na primjenu svakoga lijeka posebno.

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

Istovremena primjena koja se ne preporučuje

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin, tenofovirdizoproksil, tenofoviralafenamid ili druge analoge citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.4). Emtricitabin/tenofovirdizoproksil se ne smije istovremeno primjenjivati s adefovirdipivoksilom.

Didanozin: Ne preporučuje se istovremena primjena emtricitabin/tenofovirdizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4 i Tablicu 2).

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

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

Druge interakcije

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

Tablica 2: Interakcije između emtricitabin/tenofovirdizoproksila ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
ANTIINFEKTIVNI LIJEKOVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/ritonavir/ tenofovirdizoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%	Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećana izloženost tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.4).
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Darunavir/ritonavir/ tenofovirdizoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećana izloženost tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.4).
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lopinavir/ritonavir/ tenofovirdizoproksil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d/245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)	Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećana izloženost tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.4).
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
Didanozin/tenofovirdizoproksil	Istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina rezultira 40-60%-tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu.	Ne preporučuje se istovremena primjena emtricitabin/tenofovirdizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Didanozin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Povećana sistemska izloženost didanozinu može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Prijavljeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, ponekad sa smrtnim ishodom. Istodobna primjena tenofovirdizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan povezana je sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, što je možda zbog intracelularne interakcije koja povećava fosforilirani (tj. aktivni) didanozin. Smanjena doza od 250 mg didanozina primijenjena s terapijom tenofovirdizoproksilom, povezuje se s prijavljenim visokim stopama virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije.
Lamivudin/tenofovirdizoproksil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (od ↓ 8% do ↑ 15) C_{max}: ↓ 24% (od ↓ 44 do ↓ 12) C_{min}: NI Tenofovir: AUC: ↓ 4% (od ↓ 15 do ↑ 8) C_{max}: ↑ 102% (od ↓ 96 do ↑ 108) C_{min}: NI	Lamivudin i emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smiju se primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.4).
Efavirenz/tenofovirdizoproksil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (od ↓ 7 do ↓ 1) C_{max}: ↓ 4% (od ↓ 9 do ↑ 2) C_{min}: NI Tenofovir: AUC: ↓ 1% (od ↓ 8 do ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (od ↓ 6 do ↑ 22) C_{min}: NI	Nije potrebno prilagođivati dozu efavirenza.
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa B (HBV)		
Adefovirdipivoksil/ tenofovirdizoproksil	Adefovirdipivoksil: AUC: ↓ 11% (od ↓ 14 do ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (od ↓ 13 do ↓ 0) C_{min}: NI Tenofovir: AUC: ↓ 2% (od ↓ 5 do ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (od ↓ 7 do ↑ 6) C_{min}: NI	Adefovirdipivoksil i emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smiju se primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C (HCV)		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)1	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (od ↑ 74 do ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (od ↑ 54 do ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (od ↑ 91 do ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (od ↑ 34 do ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (od ↑ 45 do ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (od ↑ 27 do ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (od ↑ 37 do ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (od ↑ 38 do ↑ 57)	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovirdizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovirdizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovirdizoproksila prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija ako druga terapija nije dostupna (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)1	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (od ↓ 35 do ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (od ↓ 48 do ↓ 25) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (od ↑ 34 do ↑ 63) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (od ↑ 42 do ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (od ↑ 54 do ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (od ↑ 49 do ↑ 70)	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovirdizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovirdizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovirdizoproksila prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija ako druga terapija nije dostupna (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (od ↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (od ↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (od ↓ 43 do ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (od ↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (od ↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (od ↑ 137 do ↑ 197)	Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirdizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (od ↑ 31 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (od ↑ 74 do ↑ 110)	Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	**Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)**	**Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)**
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2] AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 do ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 do ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 do ↑ 126)	Nije potrebno prilagođavati dozu. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 do ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 do ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 do ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 do ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 do ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 do ↑ 44) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 do ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 do ↑ 48)	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovirdizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovirdizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovirdizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvirom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 do ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 do ↓ 29) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 do ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 do ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 do ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 do ↑ 59)	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovirdizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovirdizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovirdizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvirom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 do ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 do ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 do ↑ 57) C_{min}: ↔	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovirdizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i lopinavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovirdizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovirdizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvirom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 do ↑ 48) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 do ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 do ↑ 79)	Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)	Očekuje se da će istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira i efavirenza smanjiti koncentracije velpatasvira u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira s režimima koji sadrže efavirenz.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)	Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.)3 + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% Cmin: N/P GS-3310072: AUC: ↔ Cmax:↔ Cmin: N/P Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 143% Cmax:↑ 72% Cmin: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% Cmax: ↑ 60% Cmin: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 48% Cmin: ↑ 47%	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovirdizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovirdizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovirdizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (od ↓ 40 do ↑ 10) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (od ↓ 30 do ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (od ↑ 8 do ↑ 45) C_{min}: ↔	Nije potrebno prilagođivati dozu.
Ribavirin/tenofovirdizoproksil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (od ↑ 20 do ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (od ↓ 11 do ↑ 1) C_{min}: NI	Nije potrebno prilagođivati dozu ribavirina.
Antivirusni lijekovi za herpes virus		
Famciklovir/emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9% (od ↓ 16 do ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (od ↓ 22 do ↑ 11) C_{min}: NI Emtricitabin: AUC: ↓ 7% (od ↓ 13 do ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (od ↓ 20 do ↑ 1) C_{min}: NI	Nije potrebno prilagođivati dozu famciklovira.
Antimikobakterijski lijekovi		
Rifampicin/tenofovirdizoproksil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (od ↓ 16 do ↓ 8) C_{max}: ↓ 16% (od ↓ 22 do ↓ 10) C_{min}: ↓ 15% (od ↓ 12 do ↓ 9)	Nije potrebno prilagođivati dozu.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat/etinilestradiol/ tenofovirdizoproksil	Norgestimat: AUC: ↓ 4% (od ↓ 32 do ↑ 34) C_{max}: ↓ 5% (od ↓ 27 do ↑ 24) C_{min}: NI Etinilestradiol: AUC: ↓ 4% (od ↓ 9 do ↑ 0) C_{max}: ↓ 6% (od ↓ 13 do ↑ 0) C_{min}: ↓ 2% (od ↓ 9 do ↑ 6)	Nije potrebno prilagođivati dozu norgestimata/ etinilestradiola.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene za AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s emtricitabin/ tenofovirdizoproksilom (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
IMUNOSUPRESIVI		
Takrolimus/tenofovirdizoproksil/ emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4% (od ↓ 3 do ↑ 11) C_{max}: ↑ 3% (od ↓ 3 do ↑ 9) C_{min}: NI Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (od ↓ 9 do ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (od ↓ 17 do ↓ 5) C_{min}: NI Tenofovir: AUC: ↑ 6% (od ↓ 1 do ↑ 13) C_{max}: ↑ 13% (od ↑ 1 do ↑ 27) C_{min}: NI	Nije potrebno prilagođivati dozu takrolimusa.
NARKOTIČKI ANALGETICI		
Metadon/tenofovirdizoproksil	Metadon: AUC: ↑ 5% (od ↓ 2 do ↑ 13) C_{max}: ↑ 5% (od ↓ 3 do ↑ 14) C_{min}: NI	Nije potrebno prilagođivati dozu metadona.

NI = nije izračunato.
N/P = nije primjenjivo.
[1] Podaci generirani prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvirom. Primjena s vremenskim odmakom (s 12 sati razmaka) dala je slične rezultate.
[2] Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.
[3] Ispitivanje provedeno s dodatnom dozom voksilaprevira od 100 mg kako bi se dosegle izloženosti voksilapreviru očekivane u bolesnika zaraženih HCV-om.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci u trudnica (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu s emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom. Ispitivanja emtricitabina i tenofovirdizoproksila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se za vrijeme trudnoće može razmotriti primjena emtricitabin/tenofovirdizoproksila ako je potrebno.

Dojenje

Pokazalo se da se emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima emtricitabina i tenofovira u novorođenčadi/dojenčadi, stoga se emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne bi trebao 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 dostupnih podataka o učinku emtricitabin/tenofovirdizoproksila na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak emtricitabina ili tenofovirdizoproksila na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Infekcija virusom HIV-1: U otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju na odraslima (GS-01-934), najčešće zabilježene nuspojave za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s emtricitabinom i/ili tenofovirdizoproksilom, bile su mučnina (12%) i proljev (7%) (vidjeti dio 5.1). Profil sigurnosti primjene emtricitabina i tenofovirdizoproksila u tom ispitivanju odgovarao je prethodnom iskustvu kada se svaki od tih lijekova primjenjivao s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Predekspozicijska profilaksa: U dva randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja (iPrEx, Partners PrEP) u kojima je 2830 odraslih koji nisu bili zaraženi virusom HIV-1 primalo emtricitabin/tenofovirdizoproksil jedanput na dan za predekspozicijsku profilaksu nisu bile utvrđene nove nuspojave emtricitabin/tenofovirdizoproksila. Pacijenti su bili praćeni tijekom medijana od 71 tjedna odnosno 87 tjedana. Najčešća nuspojava prijavljena u skupini koja je primala emtricitabin/tenofovirdizoproksil u ispitivanju iPrEx bila je glavobolja (1 %).

Tablični prikaz nuspojava

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

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava povezanih s pojedinom komponentom emtricitabin/tenofovirdizoproksila na temelju kliničkih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost	Emtricitabin	Tenofovirdizoproksil
Poremećaji krvi i limfnog sustava:		
Često:	neutropenija	
Manje često:	anemija[2]	
Poremećaji imunološkog sustava:		
Često:	alergijske reakcije	
Poremećaji metabolizma i prehrane:		
Vrlo često:		hipofosfatemija[1]
Često:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Manje često:		hipokalemija[1]
Rijetko:		laktacidoza
Psihijatrijski poremećaji:		
Često:	nesanica, abnormalni snovi	
Poremećaji živčanog sustava:		
Vrlo često:	glavobolja	omaglica
Često:	omaglica	glavobolja

Učestalost	Emtricitabin	Tenofovirdizoproksil
Poremećaji probavnog sustava:		
Vrlo često:	proljev, mučnina	proljev, povraćanje, mučnina
Često:	povišena amilaza uključujući povišenu amilazu gušterače, povišena serumska lipaza, povraćanje, bolovi u trbuhu, dispepsija	bolovi u trbuhu, distenzija trbuha, flatulencija
Manje često:		pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči:		
Često:	povišena aspartat aminotransferaza (AST) u serumu i/ili povišena alanin aminotransferaza (ALT) u serumu, hiperbilirubinemija	povišene transaminaze
Rijetko:		jetrena steatoza, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:		
Vrlo često:		osip
Često:	vezikulobulozni osip, pustulozni osip, makulopapularni osip, osip, svrbež, urtikarija, promjena boje kože (pojačana pigmentacija)[2]	
Manje često:	angioedem[3]	
Rijetko:		angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:		
Vrlo često:	povišena kreatin kinaza	
Često:		smanjena mineralna gustoća kostiju
Manje često:		rabdomioliza[1], mišićna slabost[1]
Rijetko:		osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima)[1,3], miopatija[1]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:		
Manje često:		povišen kreatinin, proteinurija, proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući Fanconijev sindrom
Rijetko:		zatajenje bubrega (akutno i kronično), akutna tubularna nekroza, nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis)[3], nefrogeni dijabetes insipidus
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:		
Vrlo često:		astenija
Često:	bol, astenija	

[1] Ova nuspojava može nastati kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofovirdizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.
[2] Anemija je bila česta, a promjena boje kože (povećana pigmentacija) vrlo česta kad se emtricitabin primjenjivao u pedijatrijskih pacijenata.
[3] Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet, ali nije opažena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima emtricitabina u odraslih ili u kliničkim ispitivanjima emtricitabina u pedijatrijskih pacijenata zaraženih HIV-om ili u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima tenofovirdizoproksila ili programu proširenog pristupa terapiji tenofovirdizoproksilom. Kategorija učestalosti procijenjena je pomoću statističkog proračuna na temelju ukupnog broja pacijenata izloženih emtricitabinu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n = 1563) ili tenofovirdizoproksilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje funkcije bubrega
Emtricitabin/tenofovirdizoproksil može prouzročiti oštećenje bubrega, pa se preporučuje praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofovirdizoproksilom. Međutim, u nekih se pacijenata zaraženih virusom HIV-1 smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno povuklo usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksilom. Pacijenti s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su pacijenti s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili pacijenti koji istovremeno

primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

Laktacidoza
Slučajevi laktacidoze prijavljeni su u slučajevima primjene samog tenofovirdizoproksila ili tenofovirdizoproksila u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Bolesnici s predisponirajućim čimbenicima, kao što su bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre ili bolesnici koji istodobno primaju lijekove za koje je poznato da izazivaju laktacidozu, izloženi su povećanom riziku od pojave teške laktacidoze tijekom liječenja tenofovirdizoproksilom, uključujući smrtne ishode.

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

Sindrom imunološke reaktivacije
U pacijenata 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 pacijenata s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Procjena nuspojava povezanih s emtricitabinom temelji se na iskustvu triju ispitivanja provedenih na pedijatrijskim pacijentima u dobi od 4 mjeseca do 18 godina zaraženima HIV-om (n = 169), u kojima su pacijenti koji prethodno nisu bili liječeni (n = 123) i prethodno liječeni pacijenti (n = 46) primali emtricitabin u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Uz nuspojave zabilježene u odraslih, anemija (9,5%) i promjena boje kože (31,8%) pojavile su se češće u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih pacijenata nego u odraslih (vidjeti dio 4.8, Tablični prikaz nuspojava).

Procjena nuspojava povezanih s tenofovirdizoproksilom temelji se na dva randomizirana ispitivanja (GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) provedena na 184 pedijatrijska pacijenta zaražena virusom HIV-1 (u dobi od 2 do < 18 godina) koji su primali tenofovirdizoproksil (n = 93) ili placebo/aktivni komparator (n = 91) u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima tijekom 48 tjedana (vidjeti dio 5.1). Nuspojave zabilježene u pedijatrijskih pacijenata liječenih tenofovirdizoproksilom u skladu su s onima dobivenim u kliničkim ispitivanjima tenofovirdizoproksila u odraslih (vidjeti dio 4.8, Tablični prikaz nuspojava i dio 5.1).

U pedijatrijskih pacijenata zabilježena su smanjenja BMD-a. U adolescenata (u dobi od 12 do < 18 godina) zaraženih virusom HIV-1, z-vrijednosti BMD-a zabilježene u ispitanika koji su primali tenofovirdizoproksil bile su niže nego u ispitanika koji su dobili placebo. U djece (u dobi od 2 do 15 godina) zaražene virusom HIV-1, z-vrijednosti BMD-a bile su niže u ispitanika koji su prešli na liječenje tenofovirdizoproksilom nego u ispitanika koji su ostali na režimu liječenja stavudinom ili zidovudinom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U ispitivanju GS-US-104-0352, 89 pedijatrijskih pacijenata zaraženih virusom HIV-1 medijana dobi od 7 godina (raspon: 2 do 15 godina) bilo je izloženo tenofovirdizoproksilu tijekom medijana od 331 tjedana. Osam od 89 pacijenata (9,0%) prekinulo je uzimanje ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja povezanih s bubrezima. Pet ispitanika (5,6%) imalo je laboratorijske nalaze koji klinički odgovaraju proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji, od kojih je njih 4 prekinulo liječenje tenofovirdizoproksilom. Sedmero pacijenata imalo je procijenjenu brzinu glomerularne filtracije

između 70 i 90 ml/min/1,73 m². U troje od njih pojavilo se klinički značajno smanjenje procijenjene brzine glomerularne filtracije tijekom liječenja, koja se poboljšala nakon prestanka uzimanja tenofovirdizoproksila.

Druge posebne populacije

Osobe s oštećenjem funkcije bubrega: Tenofovirdizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost, pa se preporučuje pomno praćenje funkcije bubrega u svih odraslih osoba s oštećenom funkcijom bubrega koje se liječi emtricitabin/tenofovirdizoproksilom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2). Ne preporučuje se primjena emtricitabin/tenofovirdizoproksila u osoba s oštećenjem bubrega mlađih od 18 godina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Tenofovirdizoproksil pretvara se *in vivo* u tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata. I emtricitabin i tenofovir imaju aktivnost koja je specifična za humani virus imunodeficijencije (HIV-1 i HIV-2) i virus hepatitisa B.

Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin i tenofovir u emtricitabintrifosfat odnosno tenofovir difosfat. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se i emtricitabin i tenofovir mogu potpuno fosforilirati kada se zajedno kombiniraju u stanicama. Emtricitabintrifosfat i tenofovirdifosfat kompetitivno inhibiraju HIV-1 reverznu transkriptazu, što rezultira prekidom lanca DNA.

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

Antivirusno djelovanje *in vitro*

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

Rezistencija

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

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

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

In vivo – predekspozicijska profilaksa: Uzorci plazme ispitanika koji nisu bili zaraženi virusom HIV-1 u 2 klinička ispitivanja, iPrEx i Partners PrEP, bili su analizirani na 4 varijante virusa HIV-1 s ekspresijom supstitucije aminokiselina (tj. K65R, K70E, M184V i M184I) koje potencijalno nose rezistenciju na tenofovir ili emtricitabin. U kliničkom ispitivanju iPrEx nisu bile otkrivene varijante virusa HIV-1 s ekspresijom K65R, K70E, M184V ili M184I u vrijeme serokonverzije u ispitanika koji su se zarazili virusom HIV-1 nakon uključenja u ispitivanje. U 3 od 10 ispitanika koji su pri uključenju u ispitivanje imali akutnu HIV-infekciju, mutacije M184I i M184V bile su otkrivene u virusu HIV-a u 2 od 2 ispitanika u skupini koja je primala emtricitabin/tenofovirdizoproksil i 1 od 8 ispitanika u skupini koja je primala placebo.

U kliničkom ispitivanju Partners PrEP nisu bile otkrivene varijante virusa HIV-1 s ekspresijom K65R, K70E, M184V ili M184I u vrijeme serokonverzije u ispitanika koji su se zarazili virusom HIV-1 tijekom ispitivanja. U 2 od 14 ispitanika koji su pri uključenju u ispitivanje imali akutnu HIV-infekciju, mutacija K65R bila je otkrivena u virusu HIV-a u 1 od 5 ispitanika u skupini koja je primala 245 mg tenofovirdizoproksila, a mutacija M184V (povezana s rezistencijom na emtricitabin) bila je otkrivena u HIV-u u 1 od 3 ispitanika u skupini koja je primala emtricitabin/tenofovirdizoproksil.

Klinički podaci

Liječenje infekcije virusom HIV-1: U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934), odrasli pacijenti zaraženi s HIV-1 koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili emtricitabin, tenofovirdizoproksil i efavirenz (n = 255) po režimu doziranja jedanput na dan, ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina davanu dva puta na dan te efavirenz jedanput na dan (n = 254). Pacijentima u skupini emtricitabin i tenofovirdizoproksil davan je emtricitabin/tenofovirdizoproksil i efavirenz od 96. do 144. tjedna. Na početku su randomizirane skupine imale sličan medijan plazmatske HIV-1 RNA (5,02 i 5,00 $\log_{10}$ kopija/ml) i broj CD4 stanica (233 i 241 stanica/mm^3). Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ovom ispitivanju bila je postizanje i održavanje potvrđene HIV-1 RNA koncentracije < 400 kopija/ml tijekom 48 tjedana. Sekundarne su analize djelotvornosti tijekom 144 tjedna uključivale udio pacijenata s HIV-1 RNA koncentracijama < 400 ili < 50 kopija/ml te promjenu broja CD4 stanica od početne vrijednosti.

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

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

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

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

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

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

[a]: Van Elterenov test

U randomiziranom kliničkom ispitivanju (M02-418) 190 odraslih osoba koje prije nisu primale antiretrovirusnu terapiju bile su liječene jedanput na dan emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom u kombinaciji s lopinavirom/ritonavirom davanoj jedanput ili dvaput na dan. U 48. tjednu je 70% odnosno 64% pacijenata pokazalo HIV-1 RNA < 50 kopija/ml uz režim doziranja lopinavira/ritonavira jedanput odnosno dvaput na dan. Srednje promjene broja CD4 stanica od početne vrijednosti bile su +185 stanica/mm^3 odnosno +196 stanica/mm^3.

Ograničeno kliničko iskustvo u pacijenata koji su bili istovremeno zaraženi s HIV-om i HBV-om, navodi na zaključak da liječenje s emtricitabinom ili tenofovirdizoproksilom u kombiniranoj

antiretrovirusnoj terapiji, u cilju kontroliranja infekcije HIV-om, rezultira smanjenjem HBV DNA (smanjenje od 3 $\log_{10}$ odnosno smanjenje od 4 do 5 $\log_{10}$) (vidjeti dio 4.4).

Predekspozicijska profilaksa: Ispitivanje iPrEx (CO-US 104-0288) procijenilo je emtricitabin/tenofovirdizoproksil ili placebo u 2499 muškaraca (ili transrodnih žena) koji nisu bili zaraženi HIV-om, koji su imali spolne odnose s muškarcima i za koje se smatralo da imaju visok rizik od infekcije HIV-om. Ispitanici su bili praćeni tijekom 4237 osoba-godina. Početne značajke sažeto su prikazane u Tablici 5.

Tablica 5: Ispitivana populacija u ispitivanju CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1248)	**Emtricitabin/ tenofovirdizo proksil (n = 1251)**
Dob (godine), srednja vrijednost (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasa, N (%)		
Crnci/Afroamerikanci	97 (8)	117 (9)
Bijelci	208 (17)	223 (18)
Miješani/drugi	878 (70)	849 (68)
Azijati	65 (5)	62 (5)
Hispano/Latino etnička pripadnost, N (%)	906 (73)	900 (72)
Spolni čimbenici rizika na probiru		
Broj partnera u prethodnih 12 tjedana, srednja vrijednost (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI u prethodnih 12 tjedana, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI s HIV+ (ili nepoznatim statusom) partnerom u zadnjih 6 mjeseci, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Bavili se transakcijskim seksom u zadnjih 6 mjeseci, N (%)	510 (41)	517 (41)
Poznati HIV+ partner u zadnjih 6 mjeseci, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreaktivnost na sifilis, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infekcija virusom herpes simplex tipa 2 u serumu, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Pozitivna leukocitna esteraza u mokraći, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI (engl. unprotected receptive anal intercourse) = nezaštićeni receptivni analni spolni odnos

Incidencija serokonverzije HIV-a u svih ispitanika i u podskupini koja je prijavila nezaštićeni receptivni analni spolni odnos prikazani su u Tablici 6. Djelotvornost je snažno korelirala s pridržavanjem terapije, kako je procijenjeno otkrivanjem razine lijeka u plazmi ili unutar stanica u ispitivanju parova (Tablica 7).

Tablica 6: Djelotvornost u ispitivanju CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	**Emtricitabin/tenofovirdizoproksil**	**P-vrijednost[a,b]**
Analiza modificirane populacije predviđene za liječenje (mITT)			
Serokonverzije / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Smanjenje relativnog rizika (95 % CI)[b]	42 % (18 %, 60 %)		
URAI unutar 12 tjedana prije probira, mITT analiza			
Serokonverzije / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Smanjenje relativnog rizika (95 % CI)[b]	52 % (28 %, 68 %)		

[a] P-vrijednosti prema log-rang testu. P vrijednosti za URAI odnose se na nultu hipotezu da se djelotvornost razlikuje između podskupina (URAI, bez URAI).
[b] Smanjenje relativnog rizika izračunato za mITT na temelju incidentne serokonverzije, tj. one koja je nastupila u razdoblju nakon početka ispitivanja do prve kontrole nakon početka liječenja (približno 1 mjesec nakon zadnjeg izdavanja ispitivanog lijeka).

Tablica 7: Djelotvornost i pridržavanje terapije u ispitivanju CO-US-104-0288 (iPrEx, analiza usklađenih parova)

Kohorta	Lijek otkriven	Lijek neotkriven	Smanjenje relativnog rizika (2-strani 95 % CI)[a]
HIV-pozitivni ispitanici	4 (8 %)	44 (92%)	94 % (78 %, 99 %)
HIV-negativni podudarni kontrolni ispitanici	63 (44 %)	81 (56 %)	–

[a] Smanjenje relativnog rizika izračunato po incidentnoj serokonverziji (nakon početka ispitivanja) iz dvostruko slijepog razdoblja liječenja i tijekom 8-tjednog razdoblja praćenja. Mjerljive razine tenofovirdizoproksil-DP-a u plazmi ili unutar stanica bile su procijenjene samo u uzorcima ispitanika randomiziranih na primanje emtricitabin/tenofovirdizoproksila.

Kliničko ispitivanje Partners PrEP (CO-US-104-0380) procijenilo je emtricitabin/tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg ili placebo u 4758 ispitanika koji nisu bili zaraženi HIV-om iz Kenije ili Ugande koji su bili u heteroseksualnom odnosu s partnerom drugačijeg serološkog statusa. Ispitanici su bili praćeni tijekom 7830 osoba-godina. Početne značajke sažeto su prikazane u Tablici 8.

Tablica 8: Ispitivana populacija u ispitivanju CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	Tenofovirdizoproksil 245 mg (n = 1584)	Emtricitabin/tenofovirdizoproksil (n = 1579)
Dob (godine), medijan (Q1, Q3).	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Spol, N (%)			
Muški	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Ženski	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Ključne značajke para, N (%) ili medijan (Q1, Q3)			
U braku s partnerom u ispitivanju	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Godine zajedničkog života s partnerom u ispitivanju	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Godine svjesnosti o različitom serološkom statusu	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

Incidencija serokonverzije HIV-a prikazana je u Tablici 9. Stopa serokonverzije HIV-1 u muškaraca iznosila je 0,24/100 osoba-godina izloženosti emtricitabin/tenofovirdizoproksilu, a stopa serokonverzije HIV a u žena iznosila je 0,95/100 osoba-godina izloženosti emtricitabin/tenofovirdizoproksilu. Djelotvornost je snažno korelirala s pridržavanjem terapije, kako je procijenjeno otkrivanjem razine lijeka u plazmi ili unutar stanica, i bila je viša među ispitanicima u podispitivanju koji su dobili aktivno savjetovanje o pridržavanju terapije, kako je prikazano u Tablici 10.

Tablica 9: Djelotvornost u ispitivanju CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Tenofovirdizoproksil 245 mg	Emtricitabin/tenofovirdizoproksil
Serokonverzije / N[a]	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Incidencija na 100 osoba-godina (95 % CI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Smanjenje relativnog rizika (95 % CI)	–	67% (44%, 81%)	75 % (55 %, 87 %)

[a] Smanjenje relativnog rizika izračunato za mITT kohortu na temelju incidentne serokonverzije (nakon početka ispitivanja). Ispitivane skupine bile su uspoređene sa skupinom koja je primala placebo.

Tablica 10: Djelotvornost i pridržavanje terapije u ispitivanju CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Kvantifikacija ispitivanog lijeka	Broj uzoraka s detektiranim tenofovirom / ukupni broj uzoraka (%)		Procjena rizika za zaštitu od virusa HIV-1: Detektirani naspram nedetektiranog tenofovira	
	Slučaj	Kohorta	Smanjenje relativnog rizika (95 % CI)	p-vrijednost
Skupina koja je primala FTC/tenofovirdizoproksil[a]	3 / 12 (25 %)	375 / 465 (81%)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Skupina koja je primala tenofovirdizoproksil[a]	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
	Ispitanici u podispitivanju pridržavanja terapije[b]			
Podispitivanje pridržavanja terapije	Placebo	Tenofovirdizoproksil 245 mg + emtricitabin/tenofovirdizoproksil	Smanjenje relativnog rizika (95 % CI)	p-vrijednost
Serokonverzije / N[b]	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

[a] Slučaj = osoba sa serokonverzijom HIV a; Kohorta = 100 nasumično odabranih ispitanika iz skupine koja je primala tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg i skupine koja je primala emtricitabin/tenofovirdizoproksil. Mjerljive razine tenofovira u plazmi bile su ispitane samo u uzorcima ‚slučajeva' i ‚kohorte' uzetih od ispitanika randomiziranih ili u skupinu koja je primala tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg ili u skupinu koja je primala emtricitabin/tenofovirdizoproksil.
[b] U ispitanika u podispitivanju aktivno je praćeno pridržavanje terapije, npr. putem nenajavljenih kućnih posjeta i brojenja tableta, i savjetovanja radi poboljšanja suradljivosti u uzimanju ispitivanog lijeka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost emtricitabin/tenofovirdizoproksila u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.

Liječenje infekcije virusom HIV-1 u pedijatrijskoj populaciji
Nisu provedena klinička ispitivanja emtricitabin/tenofovirdizoproksila u pedijatrijskoj populaciji zaraženoj virusom HIV-1.

Klinička djelotvornost i sigurnost emtricitabin/tenofovirdizoproksila utvrđene su na temelju ispitivanja provedenih s emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom kao pojedinačnim lijekovima.

Ispitivanja s emtricitabinom
U dojenčadi i djece starije od 4 mjeseca, većina pacijenata koji su primali emtricitabin postigla je ili održala potpunu supresiju plazmatske HIV-1 RNA tijekom 48 tjedana (89% postiglo je ≤ 400 kopija/ml, a 77% postiglo je ≤ 50 kopija/ml).

Ispitivanja s tenofovirdizoproksilom
U ispitivanju GS-US-104-0321, 87 prethodno liječenih pacijenata u dobi od 12 do < 18 godina zaraženih virusom HIV-1 primalo je tenofovirdizoproksil (n = 45) ili placebo (n = 42) u kombinaciji s optimiziranom osnovnom terapijom tijekom 48 tjedana. Zbog ograničenja ispitivanja, korist od tenofovirdizoproksila u usporedbi s placebom nije dokazana temeljem razina plazmatske HIV-1 RNA u 24. tjednu. Međutim, korist za adolescentsku populaciju očekuje se na temelju ekstrapolacije podataka za odrasle i usporednih farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2).

U pacijenata koji su primili tenofovirdizoproksil, odnosno placebo, početna srednja z-vrijednost BMD-a u području lumbalne kralježnice bila je −1,004 odnosno −0,809, a početna srednja z-vrijednost ukupnog BMD-a bila je −0,866 odnosno −0,584. Srednje vrijednosti promjene u 48. tjednu (kraj dvostruko slijepe faze) bile su −0,215 odnosno −0,165 u z-vrijednosti BMD-a u području lumbalne kralježnice te −0,254 odnosno −0,179 u z-vrijednosti ukupnog BMD-a u skupini koja je primala

tenofovirdizoproksil, odnosno placebo. Srednja vrijednost stope povećanja BMD-a bila je manja u skupini koja je dobivala tenofovirdizoproksil nego u skupini koja je dobivala placebo. U 48. tjednu šest adolescenata u skupini koja je dobivala tenofovirdizoproksil i jedan adolescent u skupini koja je dobivala placebo imali su značajan gubitak BMD-a u području lumbalne kralježnice (definiran kao gubitak > 4%). U 28 pacijenata koji su primali tenofovirdizoproksil tijekom 96 tjedana, z-vrijednosti BMD-a u području lumbalne kralježnice smanjile su se za −0,341, a vrijednosti za cijelo tijelo za −0,458.

U ispitivanju GS-US-104-0352, 97 prethodno liječenih pacijenata u dobi od 2 do < 12 godina sa stabilnom supresijom virusa, liječenih lijekovima koji sadrže stavudin ili zidovudin, randomizirani su u skupinu u kojoj je tenofovirdizoproksil zamijenio stavudin ili zidovudin (n = 48) ili u skupinu koja je nastavila primati svoje prvotne lijekove (n = 49) tijekom 48 tjedana. U 48. tjednu 83% pacijenata u skupini koja je dobivala tenofovirdizoproksil i 92% pacijenata u skupini koja je primala stavudin ili zidovudin imalo je koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopija/ml. Razlika u udjelu pacijenata koji su održali < 400 kopija/ml u 48. tjednu uglavnom je posljedica većeg broja odustajanja u skupini koja je dobivala tenofovirdizoproksil. Kada su isključeni podaci koji su nedostajali, 91% pacijenata u skupini koja je dobivala tenofovirdizoproksil i 94% pacijenata u skupini koja je dobivala stavudin ili zidovudin imalo je u 48. tjednu koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopija/ml.

U pedijatrijskih pacijenata zabilježena su smanjenja BMD-a. U pacijenata koji su primili tenofovirdizoproksil, odnosno stavudin ili zidovudin, početna srednja z-vrijednost BMD-a u području lumbalne kralježnice bila je −1,034 odnosno −0,498, a ukupnog BMD-a −0,471 odnosno −0,386. Srednje vrijednosti promjene u 48. tjednu (kraj randomizirane faze) bile su 0,032 odnosno 0,087 u z-vrijednostima BMD-a u području lumbalne kralježnice te −0,184 odnosno −0,027 u z-vrijednostima ukupnog BMD-a za skupinu koja je primila tenofovirdizoproksil, odnosno skupinu koja je primila stavudin ili zidovudin. U 48. tjednu, srednja vrijednost stope povećanja BMD-a u području lumbalne kralježnice u skupini koja je primala tenofovirdizoproksil bila je slična onoj skupine koja je primala stavudin ili zidovudin. Ukupno povećanje BMD-a bilo je manje u skupini koja je primala tenofovirdizoproksil nego u skupini koja je primala stavudin ili zidovudin. Jedan ispitanik iz skupine liječene tenofovirdizoproksilom (nijedan iz skupine liječene stavudinom ili zidovudinom) imao je značajan (> 4%) gubitak BMD-a u području lumbalne kralježnice u 48. tjednu. U 64 ispitanika koji su primali tenofovirdizoproksil tijekom 96 tjedana z-vrijednosti BMD-a smanjile su se za −0,012 u području lumbalne kralježnice, a z-vrijednosti BMD-a cijelog tijela smanjile su se za −0,338. Z-vrijednosti BMD-a nisu prilagođene s obzirom na visinu i težinu.

U studiji GS-US-104-0352, 8 od 89 pedijatrijskih pacijenata (9,0%) izloženih tenofovirdizoproksilu prekinulo je uzimanje ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja povezanih s bubrezima. Pet ispitanika (5,6%) imalo je laboratorijske nalaze koji klinički odgovaraju bubrežnoj tulopatiji, od kojih je njih 4 prekinulo liječenje tenofovirdizoproksilom (medijan izlaganja tenofovirdizoproksilu: 331 tjedan).

Predekspozicijska profilaksa u pedijatrijskoj populaciji
Očekuje se da su djelotvornost i sigurnost primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila za predekspozicijsku profilaksu u adolescenata koji se pridržavaju rasporeda dnevnog doziranja slične onima u odraslih kod jednake razine pridržavanja doziranja. Mogući učinci na bubrege i kosti uz dugoročnu primjenu emtricitabin/tenofovirdizoproksila za predekspozicijsku profilaksu u adolescenata nisu izvjesni (vidjeti dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioekvivalencija jedne filmom obložene tablete s fiksnom kombinacijom emtricitabin/tenofovirdizoproksila s jednom tvrdom kapsulom emtricitabina od 200 mg i jednom filmom obloženom tabletom tenofovirdizoproksila od 245 mg, utvrđena je nakon primjene jednostruke doze u zdravih ispitanika natašte. Nakon peroralne primjene emtricitabin/tenofovirdizoproksila u zdravih ispitanika, emtricitabin i tenofovirdizoproksil se vrlo brzo apsorbiraju, a tenofovirdizoproksil se pretvara u tenofovir. Maksimalne koncentracije emtricitabina i tenofovira

zapažaju se u serumu unutar 0,5 do 3,0 h od doziranja natašte. Uzimanje emtricitabin/tenofovirdizoproksila s hranom rezultiralo je odgodom od približno tri četvrtine sata u postizanju maksimalnih koncentracija tenofovira i porastom vrijednosti AUC i C_{max} za tenofovir od približno 35% odnosno 15%, kada je lijek uziman s obrokom bogatim mastima ili s laganim obrokom, u usporedbi s uzimanjem natašte. Da bi se optimizirala apsorpcija tenofovira, preporučuje se emtricitabin/tenofovirdizoproksil po mogućnosti uzimati s hranom.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Emtricitabin se prvenstveno izlučuje preko bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz 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.

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

Starije osobe

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

Spol

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

Etnička pripadnost

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

Pedijatrijska populacija

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

Na temelju sličnih izloženosti emtricitabinu i tenofoviru u adolescenata i odraslih zaraženih virusom HIV-1 te sličnih izloženosti emtricitabinu i tenofoviru u odraslih osoba koje jesu i koje nisu zaražene virusom HIV-1, očekuje se da je farmakokinetika emtricitabina i tenofovira (primijenjenog u obliku tenofovirdizoproksila) slična u adolescenata zaraženih virusom HIV-1 i u onih koji nisu zaraženi.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Prosječna je vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti emtricitabinu porasla s 12 (25%) µg•h/ml u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, na 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml i 34 (6%) µg•h/ml, u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega. Prosječna je vrijednost (%CV) izloženosti tenofoviru porasla s 2185 (12%) ng•h/ml u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom, na 3064 (30%) ng•h/ml, 6009 (42%) ng•h/ml i 15 985 (45%) ng•h/ml u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Očekuje se da će povećani interval između doza emtricitabin/tenofovirdizoproksila rezultirati u pacijenata zaraženih virusom HIV-1 s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega višim vršnim koncentracijama u plazmi i nižim razinama C_{min} u usporedbi s pacijentima s normalnom bubrežnom funkcijom. U ispitanika s bubrežnom bolešću u završnoj fazi (ESRD, end-stage renal disease) koji trebaju hemodijalizu, izloženost lijeku između dijaliza znatno se povećala tijekom 72 sata na 53 (19%) µg•h/ml emtricitabina, a tijekom 48 sati na 42 857 (29%) ng•h/ml tenofovira.

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

Nije ispitana farmakokinetika emtricitabina i tenofovira (primijenjenog u obliku tenofovirdizoproksila) u pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem bubrega. Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se mogla preporučiti doza (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Jednokratna doza tenofovirdizoproksila od 245 mg dana je ispitanicima bez infekcije HIV-om, koji su imali različiti stupanj oštećenja funkcije jetre definiran prema klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT). Farmakokinetika tenofovira nije se bitno izmijenila u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre, što navodi na zaključak da u tih ispitanika nije potrebno prilagođavati dozu. U normalnih ispitanika prosječne vrijednosti (%CV) C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ tenofovira bile su 223 (34,8%) ng/ml odnosno 2050 (50,8%) ng•h/ml, u usporedbi s 289 (46,0%) ng/ml i 2310 (43,5%) ng•h/ml u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, te 305 (24,8%) ng/ml i 2740 (44,0%) ng•h/ml u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

Ispitivanja kancerogenosti peroralne primjene u štakora i miševa pokazala su tek nisku incidenciju duodenalnih tumora, pri izuzetno visokoj dozi kod miševa. Ti tumori vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnom i postnatalnom ispitivanju toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana.
crveni željezov oksid (E172)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
laktoza hidrat
magnezijev stearat

Film ovojnica

laktoza hidrat
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
triacetin
boja *brilliant blue FCF Aluminium lake* (E133)
žuti željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.
Boca: Upotrijebiti unutar 90 dana od prvog otvaranja

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim, neprozirnim navojnim čepom od polipropilena ili s bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, zatvorena zaštitnom aluminijskom folijom i s umetnutim sredstvom za sušenje.
Veličine pakiranja: 30 ili 90 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 90 (3 pakiranja po 30) filmom obloženih tableta.

Hladno oblikovani blister s umetnutim slojem sredstva za sušenje s jedne strane i čvrsto priljubljenom aluminijskom folijom s druge strane.
Veličine pakiranja: 30 filmom obloženih tableta i blister s jediničnim dozama koji sadrži 30 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 filmom obloženu tabletu.

Hladno oblikovani blister (OPA/aluminijska folija/PVC) s jedne strane i čvrsto priljubljenom aluminijskom folijom s druge strane.
Veličine pakiranja: 30 filmom obloženih tableta i blister s jediničnim dozama koji sadrži 30 x 1 i 90 x 1 filmom obloženu tabletu

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/002
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009
EU/1/16/1133/010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. rujna 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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, Komárom, 2900,
Mađarska

Medis International a.s
Bolatice, Prumyslova 961/16,
747 23 Bolatice, Češka Republika

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Njemačka

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

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

Zahtjevi 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).

Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati/primjenjivati Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan odraslim osobama i adolescentima

za predekspozicijsku profilaksu, dobiju edukacijski paket za liječnike koji sadrži sažetak opisa svojstava lijeka i odgovarajuće edukacijske brošure, kako je detaljno opisano niže:

- Edukacijska brošura o predekspozicijskoj profilaksi za propisivače, s naslovom „Važne informacije za propisivače o sigurnosti primjene lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan u indikaciji predekspozicijske profilakse (PrEP)"
- Lista provjere za propisivače kod predekspozicijske profilakse
- Edukacijska brošura o predekspozicijskoj profilaksi za osobu pod rizikom, s naslovom „Važne informacije o lijeku Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan radi smanjenja rizika od dobivanja infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV)"
- Kartica-podsjetnik kod predekspozicijske profilakse

Edukacijska brošura za propisivače o predekspozicijskoj profilaksi:

- podsjetnik s ključnim informacijama o sigurnosti primjene lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan za predekspozicijsku profilaksu
- podsjetnik s čimbenicima radi lakšeg utvrđivanja osoba pod visokim rizikom od dobivanja virusa HIV-1
- podsjetnik o riziku od razvoja rezistencije virusa HIV 1 na lijekove u nedijagnosticiranih osoba zaraženih virusom HIV-1
- pruža sigurnosne informacije o pridržavanju terapije, testiranju na HIV, bubrežnom, koštanom i HBV statusu.

Lista provjere za propisivače kod predekspozicijske profilakse:

- podsjetnici za ocjenu/savjetovanje prilikom prvog posjeta i kontrolnih posjeta.

Edukacijska brošura za osobe pod rizikom kod predekspozicijske profilakse (osobi je daje zdravstveni radnik):

- podsjetnici o tome što osoba mora znati prije i za vrijeme uzimanja lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan radi smanjenja rizika od dobivanja infekcije HIV- om
- posjetnik o važnosti strogog pridržavanja preporučenog režima doziranja
- pruža informacije o tome kako uzimati lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan
- pruža informacije o mogućim nuspojavama
- pruža informacije o tome kako čuvati lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan.

Kartica-podsjetnik za osobe pod rizikom kod predekspozicijske profilakse (osobi je daje zdravstveni radnik):

- podsjetnici o pridržavanju rasporeda doziranja
- podsjetnik na odlazak na zakazane kliničke kontrole.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA (ZA BLISTERE I BOCU)
NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 200 mg/245 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilmaleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadržava laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta.

Boca
30 filmom obloženih tableta.
90 filmom obloženih tableta

Blister
30 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obložena tableta (jediničnih doza)
90 x 1 filmom obloženih tableta (jediničnih doza)
100 x 1 filmom obložena tableta (jediničnih doza)

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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:

<samo kutija>
Datum otvaranja:

Boca: Iskoristiti unutar 90 dana od prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009
EU/1/16/1133/010

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

[samo na vanjskom pakiranju]

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 VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 200 mg/245 mg filmom obložene tablete

emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku tenofovirdizoproksilmaleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadržava i laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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:

Iskoristiti unutar 90 dana od prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/16/1133/002

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

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 VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 200 mg/245 mg filmom obložene tablete

emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (u obliku maleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadržava i laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

Dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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:

<samo kutija>
Datum otvaranja:

Iskoristiti unutar 90 dana od prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/16/1133/002

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 200 mg/245 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan 200 mg/245 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/tenofovirdizoproksil

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

1. Što je Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan i za što se koristi

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

- **Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan se primjenjuje za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih.**
- **Također se primjenjuje za liječenje HIV-a u adolescenata u dobi od 12 do navršenih 18 godina koji imaju najmanje 35 kg** te su već liječeni drugim lijekovima za HIV koji više nisu učinkoviti ili su izazvali nuspojave.

    - Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan je uvijek potrebno uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije.
    - Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan se može primjenjivati umjesto emtricitabina i tenofovirdizoproksila koji se primjenjuju zasebno u tim istim dozama.

Ovaj lijek neće izliječiti infekciju virusom HIV-a. Dok uzimate lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan i dalje možete razviti infekcije ili druge bolesti povezane s infekcijom virusom HIV-a.

- **Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan se također primjenjuje za smanjenje rizika od dobivanja infekcije virusom HIV-1 u odraslih** i adolescenata u dobi od 12 do navršenih 18 godina koji imaju najmanje 35 kg, kad se primjenjuje kao svakodnevno liječenje zajedno s provođenjem mjera sigurnijih spolnih odnosa:
  Pogledajte dio 2 za popis mjera opreza koje treba poduzeti za zaštitu od HIV-infekcije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

Nemojte uzimati Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan za liječenje HIV-a ili smanjenje rizika od dobivanja HIV-a ako ste alergični na emtricitabin, tenofovir, tenofovirdizoproksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

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

Prije uzimanja lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan radi smanjenja rizika od dobivanja HIV-a:

Ovaj lijek Vam može pomoći da smanjite rizik od dobivanja HIV-a samo **prije** zaraze.

- **Prije nego što počnete uzimati ovaj lijek radi smanjenja rizika od dobivanja HIV-a, morate biti HIV-negativni.** Morate se testirati kako biste potvrdili da nemate HIV infekciju. Nemojte uzimati ovaj lijek da biste smanjili svoj rizik osim ako je potvrđeno da ste HIV negativni. Osobe koje imaju HIV moraju uzimati ovaj lijek u kombinaciji s drugim lijekovima.

- **Mnogi testovi na HIV možda neće otkriti nedavnu infekciju.** Ako dobijete bolest nalik gripi, to može značiti da ste se nedavno zarazili HIV om. Ovo mogu biti znakovi infekcije virusom HIV-a:
  - umor
  - vrućica
  - bolovi u zglobovima ili mišićima
  - glavobolja
  - povraćanje ili proljev
  - osip
  - noćno znojenje
  - povećani limfni čvorovi na vratu ili preponama

  → **Obavijestite svog liječnika o svakoj bolesti nalik gripi** – bilo u mjesecu prije početka uzimanja ovog lijeka ili bilo kada tijekom uzimanja ovog lijeka.

Upozorenja i mjere opreza

Dok uzimate lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan radi smanjenja rizika od dobivanja HIV-a:

- **Uzimajte ovaj lijek svaki dan kako biste smanjili rizik, a ne samo kad mislite da ste bili izloženi riziku od infekcije virusom HIV-a.** Nemojte propustiti uzeti nijednu dozu lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan ili ga prestati uzimati. Propuštanje doza može povećati rizik od infekcije virusom HIV-a.

- Redovito se testirajte na HIV.

- Ako mislite da ste bili zaraženi HIV-om, odmah obavijestite liječnika. Liječnik će možda htjeti provesti dodatne testove kako bi potvrdio da ste i dalje HIV-negativni.

- **Samo uzimanje lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan neće spriječiti da dobijete HIV.**
  - Uvijek prakticirajte sigurnije spolne odnose. Koristite kondome kako biste smanjili dodir sa sjemenom, vaginalnom tekućinom ili krvlju.
  - Nemojte s drugima dijeliti osobne predmete na kojima može biti krvi ili tjelesnih tekućina, kao što su četkice za zube i britvice za brijanje.
  - Nemojte s drugima dijeliti ili koristiti već upotrijebljene igle ili drugi pribor za injekcije ili ubrizgavanje droge.

- Testirajte se na druge spolno prenosive bolesti kao što su sifilis i gonoreja. Te infekcije olakšavaju dobivanje infekcije HIV-om.

Obratite se svom liječniku ako imate dodatnih pitanja o tome kako spriječiti dobivanje HIV-a ili prijenos HIV-a drugim osobama.

Dok uzimate lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan za liječenje HIV-a ili smanjenje rizika od dobivanja HIV-a:

- **Emtricitabin/tenofovirdizoproksil može utjecati na bubrege.** Prije početka i tijekom liječenja liječnik će možda zatražiti krvne pretrage kako bi se izmjerila funkcija bubrega. Obavijestite liječnika ako ste imali bolest bubrega ili ako su pretrage pokazale tegobe s bubrezima. Ovaj se lijek ne smije propisati adolescentima koji imaju tegobe s bubrezima. Ako imate tegobe s bubrezima, liječnik Vam može savjetovati da prestanete uzimati lijek emtricitabin/tenofovirdizoproksil ili, ako već imate HIV, da rjeđe uzimate emtricitabin/tenofovirdizoproksil. Ne preporučuje se uzimanje lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksilako imate tešku bolest bubrega ili ste na dijalizi.

- **Razgovarajte sa svojim liječnikom ako bolujete od osteoporoze, imate prijelom kostiju u anamnezi ili ako imate tegobe s kostima.**

  Tegobe s kostima (koje se očituju kao ustrajni ili pogoršavajući bolovi u kostima i ponekad dovode do prijeloma) mogu se također pojaviti zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića (vidjeti dio 4, Moguće nuspojave). Obavijestite svog liječnika ako imate bolove u kostima ili prijelome kostiju.

  Tenofovirdizoproksil ujedno može uzrokovati gubitak koštane mase. Najizraženiji gubitak koštane mase zabilježen je u kliničkim ispitivanjima kada su bolesnici zbog HIV-a liječeni tenofovirdizoproksilom u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze.

  Ukupno gledano, u odraslih i pedijatrijskih bolesnika učinci tenofovirdizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma nisu izvjesni.

- **Ako ste imali bolest jetre, uključujući hepatitis, razgovarajte s liječnikom.** Pacijenti zaraženi HIV-om koji imaju i bolest jetre (uključujući kronični hepatitis B ili C), koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većemu riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih komplikacija. Ako imate hepatitis B ili C, Vaš će liječnik pažljivo razmotriti najbolji režim liječenja za Vas.

- Prije nego što počnete uzimati lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan, **morate znati jeste li zaraženi virusom hepatitisa B (HBV).** Ako imate HBV, postoji ozbiljan rizik od tegoba s jetrom kada prestanete uzimati emtricitabin/tenofovirdizoproksil, bez obzira na to imate li i HIV. Važno je da ne prestanete uzimati emtricitabin/tenofovirdizoproksil bez prethodnog razgovora s liječnikom; pogledajte dio 3, *Nemojte prestati uzmati lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan.*

- **Ako ste stariji od 65 godina, razgovarajte s liječnikom.** Emtricitabin/tenofovirdizoproksil nije ispitan u pacijenata starijih od 65 godina.

- **Ako ne podnosite laktozu, razgovarajte s liječnikom** (pogledajte niže u ovom dijelu, Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan sadržava laktozu).

Djeca i adolescenti

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

Drugi lijekovi i Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

Nemojte **uzimati Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan** ako već uzimate druge lijekove koji sadržavaju sastojke lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan (emtricitabin i tenofovirdizoproksil) ili bilo koje druge antivirusne lijekove koji sadržavaju tenofoviralafenamid, lamivudin ili adefovirdipivoksil**.**

Uzimanje lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan s drugim lijekovima koji Vam mogu oštetiti bubrege: posebno je važno da liječnika obavijestite ako uzimate neki od tih lijekova, koji uključuju:

- aminoglikozide (za bakterijsku infekciju)
- amfotericin B (za gljivičnu infekciju)
- foskarnet (za virusnu infekciju)
- ganciklovir (za virusnu infekciju)
- pentamidin (za infekcije)
- vankomicin (za bakterijsku infekciju)
- interleukin-2 (za liječenje raka)
- cidofovir (za virusnu infekciju)
- nesteroidne antiinflamatorne (protuupalne) lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima)

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

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

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

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

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan s hranom i pićem

- Kad god je to moguće, Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan treba uzimati s hranom.

Trudnoća i dojenje

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

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

- **Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan.** Djelatne tvari iz ovoga lijeka prelaze 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/tenofovirdizoproksil može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja ovoga lijeka imate omaglicu, **nemojte upravljati vozilom** niti raditi s alatima ili strojevima.

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan sadržava laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

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

Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan za liječenje HIV-a:

- **Odrasli:** jedna tableta svaki dan, kad god je to moguće s hranom.
- **Adolescenti u dobi od 12 do manje od 18 godina tjelesne težine najmanje 35 kg:** jedna tableta svaki dan, kad god je to moguće s hranom.

Preporučena doza lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan za smanjivanje rizika od dobivanja HIV-a:

- **Odrasli:** jedna tableta svaki dan, kad god je to moguće s hranom.
- **Adolescenti u dobi od 12 do manje od 18 godina tjelesne težine najmanje 35 kg:** jedna tableta svaki dan, kad god je to moguće s hranom.

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

- **Uvijek uzimajte onu dozu koju Vam je preporučio liječnik.** To je 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 se liječite zbog infekcije virusom HIV-a,** Vaš će vam liječnik propisati Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan s drugim antivirusnim lijekovima. Molimo da pročitate upute o lijeku drugih antiretrovirusnih lijekova radi smjernica o načinu uzimanja tih lijekova.

- **Ako ste odrasla osoba i uzimate ovaj lijek radi smanjenja rizika od dobivanja HIV-a**, uzimajte ga svaki dan, ne samo kada mislite da ste bili izloženi riziku od infekcije virusom HIV-a.

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

Ako uzmete više lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete veću dozu lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan od preporučene, obratite se svom liječniku ili najbližoj hitnoj službi. Ponesite sa sobom bocu s tabletama ili pakiranje, tako da možete lakše opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan.

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

Ako ste povraćali u razmaku manjem od 1 sata nakon što ste uzeli lijek
Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan**,** uzmite drugu tabletu. Drugu tabletu ne trebate uzimati ako ste povraćali nakon što je prošlo više od 1 sata po uzimanju lijeka Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan .

Nemojte prestati uzimati lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan

- **Ako uzimate lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan radi liječenja infekcije virusom HIV-a,** prestanak uzimanja tableta može smanjiti učinkovitost terapije protiv HIV-a koju Vam je preporučio liječnik.
- **Ako uzimate lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan radi smanjenja rizika od dobivanja HIV-a**, nemojte prestati uzimati lijek niti propustiti ijednu dozu. Prestanak uzimanja lijeka ili propuštanje doze može povećati rizik od infekcije virusom HIV-a.

  → **Nemojte prestati uzimati lijek Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan bez da ste se obratili liječniku.**

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

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Moguće ozbiljne nuspojave:

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

- omamljenost
- mučnina, povraćanje
- bol u želucu

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

- **Bilo koji znak upale ili infekcije.** U nekih pacijenata s uznapredovalom infekcijom virusa HIV-a (SIDA) i oportunističkim infekcijama u povijesti bolesti (infekcije koje nastaju u osoba sa slabim imunološkim sustavom) mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija ubrzo nakon početka liječenja lijekovima protiv HIV-a. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma, zbog čega je tijelo sposobno boriti se protiv infekcija koje mogu biti prisutne bez vidljivih simptoma.

- **Autoimuni poremećaji**, kod kojih imunološki sustav napada zdravo tkivo u organizmu, također se mogu pojaviti nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje infekcije virusom HIV-a. Autoimuni poremećaji mogu nastati mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Pazite na sve simptome infekcije ili druge simptome kao što su:
  - mišićna slabost
  - slabost koja počinje u šakama i stopalima i napreduje prema trupu
  - osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost

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

Moguće nuspojave:

Vrlo česte nuspojave
(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- proljev, povraćanje, mučnina
- omaglica, glavobolja
- osip
- osjećaj slabosti

Pretrage također mogu pokazati:
- smanjenu razinu fosfata u krvi
- povišenu kreatin kinazu

Česte nuspojave
(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- bol, bol u želucu
- poteškoće sa spavanjem, abnormalni snovi
- problemi s probavom koji dovode do nelagode nakon obroka, osjećaj napuhnutosti, flatulencija (vjetrovi)
- osipi (uključujući crvene točkice ili mrlje, katkada s pojavom mjehurića i oticanjem kože), koji mogu biti alergijske reakcije, svrbež, promjene boje kože, uključujući tamnjenje dijelova kože
- druge alergijske reakcije, kao što su piskanje pri disanju, oticanje ili osjećaj omaglice
- gubitak koštane mase

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

Manje česte nuspojave
(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- bol u trbuhu prouzročena upalom gušterače
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- razgradnja mišićnih stanica, bolovi u mišićima ili slabost mišića, koji mogu nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića

Pretrage mogu također pokazati:
- smanjenu razinu kalija u krvi
- povišenu razinu kreatinina u krvi
- promjene mokraće

Rijetke nuspojave
(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- laktacidoza (pogledajte *Moguće ozbiljne nuspojave*)
- masna jetra
- žuta boja kože ili očiju, svrbež ili bol u trbuhu prouzročena upalom jetre
- upala bubrega, mokrenje velikih količina mokraće i osjećaj žeđi, zatajenje bubrega, oštećenje stanica bubrežnih kanalića
- omekšavanje kostiju (uz bol u kostima i ponekad s posljedičnim prijelomima)
- bol u leđima prouzročen tegobama s bubrezima

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

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

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

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

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

Ostali učinci u djece
- Djeca liječena emtricitabinom vrlo su često imala promjene boje kože, uključujući:
  – tamne mrlje na koži.
- Djeca su često imala nizak broj crvenih krvnih zrnaca (anemija), zbog čega
  – mogu biti umorna i osjećati nedostatak zraka.

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

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/tenofovirdizoproksil Mylan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Boca: upotrijebiti unutar 90 dana od prvog otvaranja

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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/tenofovirdizoproksil Mylan sadrži

- **Djelatne tvari su** *emtricitabin* i *tenofovirdizoproksil*. Jedna filmom obložena tableta sadržava 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (što odgovara 300 mg tenofovirdizoproksilmaleata ili 136 mg tenofovira).
- **Drugi sastojci su** mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana, crveni željezov oksid (E172), koloidni, bezvodni silicijev dioksid, laktoza hidrat (pogledajte dio 2 „Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan sadrži laktozu"), magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), triacetin, boja *brilliant blue FCF Aluminum lake* (E133), žuti željezov oksid (E172).

Kako Emtricitabin/tenofovirdizoproksil Mylan izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete (tablete) Emtricitabine/tenofovirdizoproksil Mylan su svijetlozelene, filmom obložene, bikonveksne tablete u obliku kapsule, dimenzija 19,8 mm x 9,00 mm s oznakom „M" na jednoj strani tablete i „ETD" na drugoj strani tablete.

Ovaj lijek je dostupan u plastičnim bocama sa sredstvom za sušenje (NEMOJTE PROGUTATI SREDSTVO ZA SUŠENJE) koje sadrže 30 ili 90 filmom obloženih tableta i u višestrukim pakiranjima od 90 filmom obloženih tableta koja se sastoje od 3 boce s po 30 filmom obloženih tableta ili je dostupan u blisterima s umetnutim sredstvom za sušenje koji sadrže 30, 30 x 1, 90 x 1 ili 100 x 1 filmom obloženih tableta i u blisterima koji sadrže 30, 30 x 1 ili 90 x 1filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

Proizvođač
Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, H-2900 Komárom,

Mađarska

Medis International a.s
vyrobani zavod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice
747 23, Češka Republika

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Njemačka

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

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

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

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas ΕΠΕ Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
ViatrisPharmaceuticals, 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

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

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

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

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

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

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 SRL
Tel: +40 372 579 000

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

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

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

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