

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofoviridizoproksila (što odgovara 291,5 mg tenofoviridizoproksilfosfata, odnosno 136 mg tenofovira).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Plava, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta bez razdjelnog ureza, dimenzija približno 19,35 mm x 9,75 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje infekcije virusom HIV-1

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva indiciran je u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji za liječenje odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1 (vidjeti dio 5.1).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Preekspozicijska profilaksa (PrEP)

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva indiciran je u kombinaciji s provođenjem mjera sigurnijeg spolnog odnosa za preekspozicijsku 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 tenofoviridizoproksila ako postane neophodno prekinuti primjenu ili prilagoditi dozu jedne od djelatnih tvari lijeka

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Molimo pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva treba uzeti što prije i zatim nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva za više od 12 sati, a već je blizu vrijeme za sljedeću dozu, ne smije uzeti propuštenu dozu nego treba nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Ako nastupi povraćanje, a prošlo je manje od 1 sata od uzimanja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, treba uzeti drugu tabletu. Ako povraćanje nastupi nakon više od 1 sata od uzimanja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, nije potrebno uzeti drugu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze (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

Osobe kojima je klirens kreatinina (CrCl) < 80 ml/min smiju uzimati emtricitabin/tenofovirdizoproksil samo 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. Primjena se ne preporučuje u osoba koje nisu zaražene virusom HIV-1 i imaju CrCl < 60 ml/min jer nije ispitana u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).
Umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30 – 49 ml/min)	Primjena 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 bolesnici na hemodijalizi	Primjena se ne preporučuje 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

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost emtricitabina/tenofoviridizoproksila u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Primjena kroz usta. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva najbolje je uzimati s hranom. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva filmom obložena tableta može se rastopiti 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

Bolesnici s virusom HIV-1 koji nosi mutacije

Primjenu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva treba izbjegavati u bolesnika s virusom 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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nije uvijek djelotvoran u sprječavanju dobivanja virusa HIV-1. Nije poznato vrijeme do nastupa zaštite nakon početka uzimanja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva zbog predekspozicijske profilakse, te se osobe trebaju često testirati (npr. najmanje svaka 3 mjeseca) pomoću kombiniranog testa antigen-protutijelo kako bi se potvrdilo da su i dalje HIV-negativne.

Sam Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne čini potpuni režim liječenja infekcije virusom HIV-1 i u osoba s neotkrivenom infekcijom virusom HIV-1 koje uzimaju samo emtricitabin/tenofoviridizoproksil 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 lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva treba odgoditi za najmanje mjesec dana i ponovno provjeriti HIV-1 status prije početka primjene lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva za predekspozicijsku profilaksu.

Važnost pridržavanja terapije:

Učinkovitost emtricitabina/tenofoviridizoproksila u smanjivanju rizika od dobivanja virusa HIV-1 tijesno je povezana s pridržavanjem terapije, kako je dokazano mjerljivim razinama lijeka u krvi (vidjeti dio 5.1). Osobama koje nisu zaražene virusom HIV-1 treba u čestim razmacima savjetovati da se strogo pridržavaju preporučenog dnevnog rasporeda doziranja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Bolesnici s infekcijom virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici s infekcijom virusom HIV-1 i 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 bolesnika koji su istovremeno zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) ili virusom hepatitisa C (HCV).

Sigurnost i djelotvornost primjene emtricitabina/tenofoviridizoproksila za predekspozicijsku profilaksu u bolesnika s infekcijom HBV-om ili HCV-om nije ustanovljena.

U slučaju istovremene antivirusne terapije hepatitisa B ili C, pročitajte i sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove. Vidjeti također odlomak „Primjena s ledipasvirom i sofosbuvvirom ili sofosbuvvirom i velpatasvirom“ u nastavku.

Tenofoviridizoprosil je indiciran za liječenje HBV-a, a farmakodinamička ispitivanja pokazala su da emtricitabin djeluje protiv HBV-a, no sigurnost i djelotvornost emtricitabina/tenofoviridizoproksila nisu posebno ustanovljene u bolesnika s kroničnom infekcijom HBV-om.

Prekid terapije lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u bolesnika zaraženih HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike zaražene HBV-om koji prestanu uzimati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre prekid liječenja se ne preporučuje jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost primjene kombinacije emtricitabina/tenofoviridizoproksila nisu ustanovljene u bolesnika sa značajnim podležećim poremećajima jetre. Farmakokinetika tenofovira ispitana je u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i u tih bolesnika nije potrebna prilagodba doze. Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na minimalni jetreni metabolizam i eliminaciju emtricitabina putem bubrega, malo je vjerojatno da bi u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre bilo potrebno prilagođavati dozu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 i 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 bolesnika 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 preko bubrega kombinacijom glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije. Kod primjene tenofoviridizoproksila zabilježeni su zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišene vrijednosti kreatinina, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Praćenje funkcije bubrega

Prije nego što se započne terapija lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 fosfate u serumu) nakon dva do četiri tjedna primjene, nakon tri mjeseca primjene te nakon toga svakih tri do šest mjeseci.

U osoba 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 bolesnika zaraženih virusom HIV-1

Ako je u bilo kojeg bolesnika koji prima Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vrijednost fosfata u serumu < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ili se klirens kreatinina smanji na < 50 ml/min, 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). Treba razmotriti mogućnost prekida liječenja lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u bolesnika u kojih je klirens kreatinina smanjen na < 50 ml/min ili im je vrijednost fosfata u serumu snižena na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Prekid liječenja lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva treba razmotriti i u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

Sigurnost kombinacije emtricitabina/tenofovirdizoproksila za bubrege ispitana je samo u vrlo ograničenoj mjeri u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min). Preporučuje se prilagođavanje intervala doziranja kod bolesnika zaraženih virusom HIV-1 s klirensom kreatinina 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 bolesnika s klirensom kreatinina između 50 i 60 ml/min koji su primali tenofovirdizoproksil u kombinaciji s emtricitabinom svaka 24 sata imala je 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje u bolesnika s klirensom kreatinina < 60 ml/min i treba pažljivo pratiti funkciju bubrega. Osim toga, klinički odgovor na liječenje treba pažljivo pratiti u bolesnika koji primaju Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u produljenom intervalu doziranja. Primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne preporučuje se bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) i bolesnicima kojima je potrebna hemodijaliza jer se kombiniranom tabletom ne može postići odgovarajuće smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Postupanje u slučaju sumnje na oštećenje bubrega kod predekspozicijske profilakse

Emtricitabin/tenofovirdizoproksil nije ispitana u osoba koje nisu zaražene virusom HIV-1 s klirensom kreatinina < 60 ml/min pa se stoga ne preporučuje njezina primjena u ovoj populaciji. Ako su u bilo koje osobe koja prima lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 na ili otkrivanja 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 bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom u sklopu režima koji je sadržavao pojačan inhibitor proteaze. Ukupno gledano, u bolesnika 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 emtricitabinom/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 emtricitabina/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 uzimanja tenofovirdizoproksila za liječenje infekcije virusom HIV-1 ili nakon prestanka primjene emtricitabina/tenofovirdizoproksila za predekspozicijsku profilaksu ne može se sa sigurnošću utvrditi.

Preporučuje se multidisciplinarni pristup kako bi se odredio omjer koristi i rizika primjene lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje za predekspozicijsku profilaksu, svaku bi osobu trebalo ponovno procijeniti na svakom kontrolnom pregledu kako bi se potvrdilo je li ona 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 lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva na bubrege i kosti.

Učinci na bubrege

Bubrežne nuspojave u skladu s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom zabilježene su u pedijatrijskih bolesnika 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 početka primjene lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva za liječenje infekcije virusom HIV-1 ili predekspozicijsku profilaksu i treba je pratiti tijekom primjene kao u odraslih osoba (vidjeti gore).

Postupanje u slučaju sumnje na oštećenje bubrega

Ako su u bilo kojeg pedijatrijskog bolesnika koji prima lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Prekid primjene lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u osoba s oštećenjem bubrega mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2). Liječenje lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se započeti u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem bubrega i mora se prekinuti u pedijatrijskih bolesnika koji tijekom primjene lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva razviju oštećenje bubrega.

Učinci na kosti

Primjena tenofovirdizoproksila može izazvati smanjenje BMD-a. Neizvjesni su učinci promjena BMD-a povezanih s tenofovirdizoproksilom na dugoročno zdravlje kostiju i rizik od budućih prijeloma (vidjeti dio 5.1).

Ako se tijekom primjene lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kod nekog pedijatrijskog bolesnika 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 djelomično biti povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za povezanost porasta tjelesne težine s nekim posebnim liječenjem nema čvrstog dokaza. Za praćenje lipida i glukoze u krvi date su na 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 analogima nukleozida; ta su se izvješća pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati ozbiljna 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.

U uvjetima imunološke reaktivacije zabilježeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja je različito i ti se događaji mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja.

Oportunističke infekcije

U bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji primaju Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om pa stoga trebaju biti pod pažljivim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Osteonekroza

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

Istovremena primjena drugih lijekova

Potrebno je izbjegavati primjenu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 bolesnika zaraženih virusom HIV-1 liječenih tenofovirdizoprosilom koji imaju čimbenike rizika za poremećaj funkcije bubrega. Ako se Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje istovremeno s NSAIL-om, potrebno je na odgovarajući način kontrolirati funkciju bubrega.

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin, tenofovirdizoprosil, tenofoviralafenamid ili drugim analogima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom.

Primjena s ledipasvirom i sofosbuvvirom, sofosbuvvirom i velpatasvirom ili sofosbuvvirom, velpatasvirom i voksilaprevirom

Pokazalo se da istovremena primjena tenofovirdizoprosila s ledipasvirom/sofosbuvvirom, sofosbuvvirom/velpatasvirom ili sofosbuvvirom, velpatasvirom i voksilaprevirom povećava koncentraciju tenofovira u plazmi, osobito kad se primjenjuje zajedno s režimom za liječenje HIV-a koji sadrži tenofovirdizoprosil i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat).

Sigurnost tenofovirdizoprosila kad se primjenjuje istovremeno s ledipasvirom/sofosbuvvirom, sofosbuvvirom/velpatasvirom ili sofosbuvvirom, velpatasvirom i voksilaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem nije ustanovljena. Potrebno je razmotriti moguće rizike i koristi povezane s istovremenom primjenom, osobito u bolesnika s povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Bolesnike koji primaju ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir, velpatasvir,

voksilaprevir istovremeno s tenofoviridizoproksilom i pojačanim inhibitorom HIV proteaze potrebno je pratiti zbog mogućih nuspojava povezanih s tenofoviridizoproksilom.

Istovremena primjena tenofoviridizoprosila i didanozina

Ne preporučuje se njihova istovremena primjena (vidjeti dio 4.5).

Trostruka terapija nukleozidima

Postoje izvješća o visokoj stopi virološkog neuspjeha i pojavi rezistencije u početnom stadiju u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 kada se tenofoviridizoproksil 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva daje s nekim trećim analogom nukleozida.

Starije osobe

Kombinacija emtricitabina/tenofoviridizoprosila nije se ispitivala u osoba starijih od 65 godina. Kod osoba starijih od 65 godina veća je vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga potreban oprez kad se Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje kod starijih osoba.

Pomoćne tvari

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži emtricitabin i tenofoviridizoproksil, pa sve interakcije koje su utvrđene u zasebnoj primjeni tih lijekova mogu nastupiti i uz Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Farmakokinetika emtricitabina i tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže nije se promijenila kada su emtricitabin i tenofoviridizoproksil primijenjeni zajedno, u odnosu na primjenu svakoga lijeka posebno.

In vitro i klinička ispitivanja farmakokinetičkih interakcija pokazala su da je potencijal za interakcije emtricitabina i tenofoviridizoprosila s drugim lijekovima posredstvom CYP450 nizak.

Istovremena primjena koja se ne preporučuje

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin, tenofoviridizoproksil, tenofoviralafenamid ili druge analoge citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.4).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smije se istovremeno primjenjivati s adefovirdipivoksilom.

Didanozin

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i didanozina (vidjeti dio 4.4 i tablicu 2).

Lijekovi koji se eliminiraju bubrezima

Budući da se emtricitabin i tenofovir primarno eliminiraju preko bubrega, istovremena primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ili njegovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova navedene su u sljedećoj tablici 2 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”). U zagradama su prikazani 90%-tni intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

Tablica 2: Interakcije između lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ili njegovih pojedinačnih sastavnica i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
ANTIINFJEKTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir / ritonavir / tenofovirdizoproksil (300 mg jedanput na dan / 100 mg jedanput na dan / 245 mg jedanput na dan)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 – ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 – ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 – ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Ne preporučuje se prilagodba doze. 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 jedanput na dan / 100 mg jedanput na dan / 245 mg jedanput na dan)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Ne preporučuje se prilagodba doze. 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 dvaput na dan / 100 mg dvaput na dan / 245 mg jedanput na dan)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 – ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 – ↑ 66)	Ne preporučuje se prilagodba doze. 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 lijeka Emtricitabine/Tenofovir

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
Didanozin/emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	disoproxil Zentiva i didanozina (vidjeti dio 4.4). Povećana sistemska izloženost didanozinu može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, katkada sa smrtnim ishodom. Istovremena primjena tenofovir dizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog unutarstanične interakcije koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza didanozina od 250 mg, koja je primijenjena zajedno s terapijom tenofovir dizoproksilom, povezuje se s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije.
Lamivudin/tenofovir dizoproksil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% – ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 – ↓ 12) C _{min} : NI Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 – ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 – ↑ 108) C _{min} : NI	Lamivudin i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smiju se primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.4).
Efavirenz/tenofovir dizoproksil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 – ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 – ↑ 2) C _{min} : NI Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 – ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 – ↑ 22) C _{min} : NI	Nije potrebna prilagodba doze efavirena.
ANTIINFektivni		
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa B (HBV)		
Adefovirdipivoksil / tenofovir dizoproksil	Adefovirdipivoksil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 – ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 – ↓ 0) C _{min} : NI Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 – ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 – ↑ 6) C _{min} : NI	Adefovirdipivoksil i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne smiju se primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C (HCV)		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedanput na dan) + atazanavir/ritonavir (300 mg jedanput na dan/100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg jedanput na dan)¹	Ledipasvir: AUC: ↑96% (↑74 – ↑121) C_{max}: ↑68% (↑54 – ↑84) C_{min}: ↑118% (↑91 – ↑150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 – ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 – ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 – ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 – ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 – ↑ 57)	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovirdizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, 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 praćanje funkcije bubrega, ako zamjensko liječenje nije dostupno (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedanput na dan) + darunavir/ritonavir (800 mg jedanput na dan/100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg jedanput na dan) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 – ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 – ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 – ↑ 63) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 – ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 – ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 – ↑ 70)	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovirdizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, 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 funkcije bubrega ako zamjensko liječenje nije dostupno (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedanput na dan) + efavirenz / emtricitabin / tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg jedanput na dan) ¹	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 – ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 – ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 – ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑98% (↑ 77 – ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 – ↑ 197)	Ne preporučuje se prilagodba doze. Povećana izloženost tenofoviru mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedanput na dan) + emtricitabin / rilpivirin / tenofoviridizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg jedanput na dan) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑40% (↑ 31 – ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑91% (↑ 74 – ↑ 110)	Ne preporučuje se prilagodba doze. Povećana izloženost tenofoviru mogla bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedanput na dan) + dolutegravir (50 mg jedanput na dan) + emtricitabin / tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: 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 – ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 – ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 – ↑ 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 razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jedanput na dan) + atazanavir/ritonavir (300 mg jedanput na dan/100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 – ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 – ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 – ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 – ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 – ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 – ↑ 44) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 – ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 – ↑ 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 sofosbuvrom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavrom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jedanput na dan) + darunavir/ritonavir (800 mg jedanput na dan/100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 – ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 – ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 – ↓ 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 – ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 – ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 – ↑ 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 sofosbuvrom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavrom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jedanput na dan) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg jedanput na dan) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 – ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 – ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 – ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 – ↑ 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 – ↑ 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 sofosbuvrom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavrom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jedanput na dan) + raltegravir (400 mg dvaput na dan) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 – ↑ 48) Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑40% (↑34 – ↑45) C_{max}: ↑46% (↑ 39 – ↑54) C_{min}: ↑70% (↑61 – ↑79)	Ne preporučuje se prilagodba doze. Povećana izloženost tenofovira mogla 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 jedanput na dan) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdi zoproksil (600 mg/200 mg/245 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 – ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 – ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 – ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 – ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑81% (↑68 – ↑94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑100 – ↑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 razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdi zoproksil (200 mg/25 mg/245 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: 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 – ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 – ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 – ↑ 92)	Ne preporučuje se prilagodba doze. Povećana izloženost tenofoviru mogla 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 razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg jedanput na dan) ³ + darunavir (800 mg jedanput na dan) + ritonavir (100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/tenofovirdizoproksil (200 mg/300 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: NP GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NP Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovirdizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksila previra i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovirdizoproksila pri istovremenoj primjeni sa sofosbuvrom/velpatasvirom/voksilaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavrom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) + efavirenz / emtricitabin / tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 – ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 – ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 – ↑ 45) C _{min} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Ribavirin/tenofovirdizoproksil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 – ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 – ↑ 1) C _{min} : NI	Nije potrebna prilagodba doze ribavirina.
Antivirusni lijekovi za virus herpesa		
Famciklovir/emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 – ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 – ↑ 11) C _{min} : NI Emtricitabin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 – ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 – ↑ 1) C _{min} : NI	Nije potrebna prilagodba doze famciklovira.
Antimikobakterijski lijekovi		
Rifampicin/tenofovirdizoproksil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 – ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 – ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 – ↓ 9)	Nije potrebna prilagodba doze.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat / etinilestradiol / tenofovirdizoproksil	Norgestimat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 – ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 – ↑ 24) C _{min} : NI Etinilestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 – ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 – ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 – ↑ 6)	Nije potrebna prilagodba doze norgestimata/etinilestradiola.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} , uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mekhanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
IMUNOSUPRESIVI		
Takrolimus / tenofoviridizoproksil / emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 – ↑ 11) C_{max}: ↑ 3% (↓ 3 – ↑ 9) C_{min}: NI Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 – ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 17 – ↓ 5) C_{min}: NI Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 – ↑ 13) C_{max}: ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 27) C_{min}: NI	Nije potrebna prilagodba doze takrolimusa.
NARKOTIČKI ANALGETICI		
Metadon/tenofoviridizoproksil	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 – ↑ 13) C_{max}: ↑ 5% (↓ 3 – ↑ 14) C_{min}: NI	Nije potrebna prilagodba doze metadona.

NI = nije izračunato

NP= nije primjenjivo

¹ Podaci generirani prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvikom. Primjena s vremenskim odmakom (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.

NP = nije primjenjivo.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju da emtricitabin i tenofoviridizoproksil ne uzrokuju malformacije i da nemaju feto/neonatalni toksični učinak. Ispitivanja emtricitabina i tenofoviridizoprosila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se može razmotriti primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tijekom trudnoće, ako je neophodno.

Dojenje

Pokazalo se da se emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima emtricitabina i tenofovira za novorođenčad/dojenčad, stoga se Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ne bi trebalo primjenjivati tijekom dojenja.

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

Plodnost

Nema podataka o učinku emtricitabina/tenofoviridizoprosila na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak emtricitabina ili tenofoviridizoprosila 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. Međutim, osobe je potrebno obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja i emtricitabinom i tenofoviridizoprosilom.

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 tenofoviridizoprosilom, bile su mučnina (12%) i proljev (7%) (vidjeti dio 5.1). Profil sigurnosti primjene emtricitabina i tenofoviridizoprosila 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/tenofoviridizoprosil jedanput na dan za predekspozicijsku profilaksu nisu bile utvrđene nove nuspojave emtricitabina/tenofoviridizoprosila. Bolesnici su bili praćeni tijekom medijana od 71 tjedna odnosno 87 tjedana. Najčešća nuspojava prijavljena u skupini koja je primala emtricitabin/tenofoviridizoprosil 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 bolesnika zaraženih virusom HIV-1 smatra da su barem moguće povezane s liječenjem komponentama emtricitabinom i tenofoviridizoprosilom navedene su u sljedećoj tablici 3 po organskim sustavima i učestalosti. Unutar svake skupine prema učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava povezanih s pojedinim komponentama emtricitabinom i tenofoviridizoprosilom na temelju kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet

Učestalost	Emtricitabin	Tenofoviridizoprosil
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Često	neutropenija	
Manje često	anemija ²	
Poremećaji imunološkog sustava		
Često	alergijska reakcija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Vrlo često		hipofosfatemija ¹
Često	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Manje često		hipokalijemija ¹
Rijetko		laktacidoza
Psihijatrijski poremećaji		
Često	nesanica, abnormalni snovi	

Učestalost	Emtricitabin	Tenofovirdizoproksil
Poremećaji živčanog sustava		
<i>Vrlo često</i>	glavobolja	omaglica
<i>Često</i>	omaglica	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava		
<i>Vrlo često</i>	proljev, mučnina	proljev, povraćanje, mučnina
<i>Često</i>	povišene vrijednosti amilaze, uključujući povišene vrijednosti gušteračne amilaze, povišene serumske vrijednosti lipaze, povraćanje, bolovi u abdomenu, dispepsija	bolovi u abdomenu, distenzija abdomena, flatulencija
<i>Manje često</i>		pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči		
<i>Često</i>	povišene serumske vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i/ili povišene serumske vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), hiperbilirubinemija	povišene vrijednosti transaminaza
<i>Rijetko</i>		hepatička steatoza, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
<i>Vrlo često</i>		osip
<i>Često</i>	vezikulobulozni osip, pustulozni osip, makulopapularni osip, osip, svrbež, urtikarija, promjena boje kože (pojačana pigmentacija) ²	
<i>Manje često</i>	angioedem ³	
<i>Rijetko</i>		angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
<i>Vrlo često</i>	povišene vrijednosti kreatin kinaze	
<i>Često:</i>		smanjena mineralna gustoća kostiju
<i>Manje često</i>		rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹
<i>Rijetko</i>		osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{1,3} , miopatija ¹

Učestalost	Emtricitabin	Tenofovirdizoproksil
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
<i>Manje često</i>		povišene vrijednosti kreatinina, proteinurija, proksimalna bubrežna tubulopatija uključujući Fanconijev sindrom
<i>Rijetko</i>		zatajenje bubrega (akutno i kronično), akutna tubularna nekroza, nefritis (uključujući akutni intersticijski nefritis) ³ , nefrogeni dijabetes insipidus
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
<i>Vrlo često</i>		astenija
<i>Često</i>	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 bolesnika.

³ Ova je nuspojava prepoznata tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet, ali nije opažena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima emtricitabina u odraslih ili kliničkim ispitivanjima emtricitabina u pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om ili u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima tenofovirdizoproksila odnosno u programu proširenog pristupa terapiji tenofovirdizoproksilom. Kategorija učestalosti procijenjena je statističkim izračunom na temelju ukupnog broja bolesnika 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

Kombinacija emtricitabina/tenofovirdizoproksila 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 bolesnika zaraženih virusom HIV-1 smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofovirdizoproksilom. Bolesnici s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su bolesnici s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili bolesnici 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 kod primjene tenofovirdizoproksila samog ili 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 uzrokuju laktacidozu, izloženi su povećanom riziku od pojave teške laktacidoze tijekom liječenja tenofovirdizoproksilom, uključujući smrtnu ishodu.

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razina lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

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

Osteonekroza

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapređovalom 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 bolesnicima u dobi od 4 mjeseca do 18 godina zaraženima HIV-om (n = 169), u kojima su bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (n = 123) i prethodno liječeni bolesnici (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 bolesnika 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 bolesnika 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 bolesnika 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 bolesnika zabilježeno je smanjenje 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 bolesnika zaraženih virusom HIV-1 s medijanom dobi od 7 godina (raspon: 2 do 15 godina) bilo je izloženo tenofovirdizoproksilu tijekom medijana od 331 tjedna. Osam od 89 bolesnika (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 bolesnika 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 koji primaju lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2). Primjena lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva ne preporučuje se u osoba mlađih od 18 godina s oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Bolesnici istovremeno zaraženi HIV-om i HBV-om ili HCV-om

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

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja

U bolesnika 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 nadzorom zbog znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8) te joj 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 lijek 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 virus humane imunodeficijencije (HIV-1 i HIV-2) i virus hepatitisa B.

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

I emtricitabintrifosfat i tenofovirdifosfat slabi su inhibitori DNA polimeraza u 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 nenukleozidnim analogima, inhibitorima reverzne transkriptaze HIV-a.

Rezistencija

In vitro

Rezistencija je bila opažena *in vitro* i u nekih bolesnika zaraženih virusom HIV-1, zbog razvoja mutacije M184V/I uz emtricitabin ili mutacije K65R uz tenofovir. Virusi s mutacijom M184V/I rezistentni na emtricitabin 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 je potrebno izbjegavati u bolesnika s HIV-1 koji nosi mutaciju K65R. Uz to, tenofovirom je izdvojena supstitucija K70E u reverznoj transkriptazi virusa HIV-1, koja 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-analogue associated mutations*, TAMs) koje su uključivale mutaciju reverzne transkriptaze M41L ili L210W, pokazao je smanjenu osjetljivost na tenofovirdizoproksil.

In vivo - liječenje HIV-1

U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934) s bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, provedeno je određivanje genotipa na plazmatskim izolatima virusa HIV-1 prikupljenima od svih bolesnika 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%) analiziranih izolata prikupljenih u bolesnika iz skupine koja je primala emtricitabin/tenofovirdizoproksil/efavirenz te u 10/29 (34,5%) izolata prikupljenih u bolesnika iz skupine koja je primala lamivudin/zidovudin/efavirenz (p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test za usporedbu skupine emtricitabin/tenofovirdizoproksil sa skupinom lamivudin/zidovudin među svim bolesnicima).
- Nijedan analizirani virus nije sadržavao mutaciju K65R ili K70E.
- Genotipska rezistencija na efavirenz, pretežno mutacija K103N, razvila se kod virusa prikupljenima u 13/19 (68%) bolesnika iz skupine koja je primala emtricitabin/tenofovirdizoproksil/efavirenz te kod virusa prikupljenima u 21/29 (72%) bolesnika 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 uključanja u ispitivanje. U 3 od 10 ispitanika koji su pri uključanju 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 imali akutnu HIV-infekciju pri uključanju u ispitivanje, mutacija K65R bila je otkrivena u HIV-u kod 1 od 5 ispitanika u skupini koja je primala tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg, a mutacija M184V (povezana s rezistencijom na emtricitabin) bila je otkrivena u HIV-u kod 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 bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili emtricitabin, tenofovirdizoproksil i efavirenz po režimu doziranja jedanput na dan (n = 255) ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina dvaput na dan uz efavirenz jedanput na dan (n = 254). Bolesnici u skupini

koja je primala emtricitabin i tenofoviridizoproksil dobivali su od 96. do 144. tjedna kombinaciju emtricitabin/tenofoviridizoproksila i efavirenza. Na početku su randomizirane skupine imale sličan medijan plazmatske vrijednosti HIV-1 RNA (5,02 i 5,00 log₁₀ kopija/ml) i broja CD4 stanica (233 i 241 stanica/mm³). Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ovom ispitivanju bila je postizanje i održavanje potvrđene koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopija/ml tijekom 48 tjedana. Sekundarne analize djelotvornosti tijekom 144 tjedna uključivale su udio bolesnika s koncentracijama HIV-1 RNA < 400 ili < 50 kopija/ml te promjenu broja CD4 stanica od početne vrijednosti.

Podaci za primarnu mjeru ishoda nakon 48 tjedana pokazali su da je kombinacija emtricitabina, tenofoviridizoproksila i efavirenza imala veću antivirusnu djelotvornost u usporedbi s fiksnom kombinacijom lamivudina i zidovudina s efavirenzom, kako je prikazano u tablici 4. Podaci za 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, tenofoviridizoproksil i efavirenz davani bolesnicima s HIV 1 infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom

	GS-01-934 Liječenje u trajanju od 48 tjedana		GS-01-934 Liječenje u trajanju od 144 tjedna	
	Emtricitabin / tenofoviridizo- proksil / efavirenz	Lamivudin / zidovudin / efavirenz	Emtricitabin / tenofoviridizo- proksil / 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 vrijednost promjene broja CD4 stanica od početne vrijednosti (stanice/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-vrijednost	0,002 ^a		0,089 ^a	
% razlike (95% CI)	32 (9% do 55)		41 (4% do 79)	

* Bolesnici koji su primali emtricitabin, tenofoviridizoproksil i efavirenz dobivali su od 96. do 144. tjedna kombinaciju emtricitabina/tenofoviridizoproksila plus efavirenz.

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

TLOVR = vrijeme do gubitka virološkog odgovora

^a Van Elterenov test

U randomiziranom kliničkom ispitivanju (M02-418), 190 odraslih osoba koje prethodno nisu primale antiretrovirusnu terapiju bilo je liječeno emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom jedanput na dan u kombinaciji s lopinavirom/ritonaviirom primijenjenim jedanput ili dvaput na dan. U 48. tjednu je 70% odnosno 64% bolesnika ostvarilo HIV-1 RNA < 50 kopija/ml uz režim doziranja lopinavira/ritonavira jedanput odnosno dvaput na dan. Srednja vrijednost promjene broja CD4 stanica od početne vrijednosti bila je +185 stanica/mm³ odnosno +196 stanica/mm³.

Ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika koji su bili istovremeno zaraženi HIV-om i HBV-om navodi na zaključak da liječenje emtricitabinom ili tenofoviridizoproksilom u kombiniranoj antiretrovirusnoj

terapiji u cilju kontroliranja HIV-infekcije rezultira smanjenjem HBV DNA (smanjenje za 3 log₁₀ odnosno smanjenje za 4 do 5 log₁₀) (vidjeti dio 4.4).

Predekspozicijska profilaksa

Ispitivanje iPrEx (CO-US-104-0288) procijenilo je emtricitabin/tenofoviridizoproksil 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/ tenofoviridizoproksil (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 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 tenofovirdizoproksila-DP-a u plazmi ili unutar stanica bile su procijenjene samo u uzorcima ispitanika randomiziranih na primanje lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Kliničko ispitivanje Partners PrEP (CO-US-104-0380) procijenilo je emtricitabin/tenofovirdizoproksil, 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 / tenofovirdizo proksil (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 emtricitabinu/tenofoviridizoproksilu, a stopa serokonverzije HIV-a u žena iznosila je 0,95/100 osoba-godina izloženosti emtricitabinu/tenofoviridizoproksilu. 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	Tenofoviridizoproksil 245 mg	Emtricitabin/tenofoviridizoproksil
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: Detektiran naspram nedetektiran tenofovir	
	Slučaj	Kohorta	Smanjenje relativnog rizika (95% CI)	p-vrijednost
Skupina koja je primala FTC/tenofoviridizoproksil ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%; 98%)	0,002
Skupina koja je primala tenofoviridizoproksil ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%; 95%)	< 0,001
Podispitivanje pridržavanja terapije	Ispitanici u podispitivanju pridržavanja terapije^b		Smanjenje relativnog rizika (95% CI)	p-vrijednost
	Placebo	Tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg + emtricitabin/tenofoviridizoproksil		
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 tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg i skupine koja je primala emtricitabin/tenofoviridizoproksil. Mjerljive razine tenofovira u plazmi bile su ispitane samo u uzorcima 'slučajeva' i 'kohorte' uzetih od ispitanika randomiziranih ili u skupinu koja je primala tenofoviridizoproksil u dozi od 245 mg ili u skupinu koja je primala emtricitabin/tenofoviridizoproksil.

^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 primjene emtricitabina/tenofoviridizoproksila u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.

Liječenje infekcije virusom HIV-1 u pedijatrijskoj populaciji

Nisu provedena klinička ispitivanja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u pedijatrijskoj populaciji zaraženoj virusom HIV-1.

Klinička djelotvornost i sigurnost lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva utvrđene su na temelju ispitivanja provedenih s emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom kao pojedinačnim lijekovima.

Ispitivanja s emtricitabinom

U dojenčadi i djece starije od 4 mjeseca, većina bolesnika 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 tenofoviridizoproksilom

U ispitivanju GS-US-104-0321, 87 prethodno liječenih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina zaraženih virusom HIV-1 primalo je tenofoviridizoproksil ($n = 45$) ili placebo ($n = 42$) u kombinaciji s optimiziranom osnovnom terapijom tijekom 48 tjedana. Zbog ograničenja ispitivanja, korist od tenofoviridizoproksila 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 bolesnika koji su primili tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil odnosno placebo. Srednja vrijednost stope povećanja BMD-a bila je manja u skupini koja je dobivala tenofoviridizoproksil nego u skupini koja je dobivala placebo. U 48. tjednu šest adolescenata u skupini koja je dobivala tenofoviridizoproksil 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 bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil 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 bolesnika 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 tenofoviridizoproksil 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% bolesnika u skupini koja je dobivala tenofoviridizoproksil i 92% bolesnika u skupini koja je primala stavudin ili zidovudin imalo je koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopija/ml. Razlika u udjelu bolesnika koji su održali < 400 kopija/ml u 48. tjednu uglavnom je posljedica većeg broja odustajanja u skupini koja je dobivala tenofoviridizoproksil. Kada su isključeni podaci koji su nedostajali, 91% bolesnika u skupini koja je dobivala tenofoviridizoproksil i 94% bolesnika u skupini koja je dobivala stavudin ili zidovudin imalo je u 48. tjednu koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopija/ml.

U pedijatrijskih bolesnika zabilježena su smanjenja BMD-a. U bolesnika koji su primili tenofoviridizoproksil 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 tenofoviridizoproksil 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 bolesnika (9%) izloženih tenofovirdizoproksil prekinulo je uzimanje ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja povezanih s bubrežima. Pet ispitanika (5,6%) imalo je laboratorijske nalaze koji klinički odgovaraju proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji, 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 emtricitabina/tenofovirdizoproksila za predekspozicijsku profilaksu u adolescenata koji se pridržavaju rasporeda dnevnog doziranja slične onima u odraslih kod jednake razine pridržavanja doziranja. Neizvjesni su mogući učinci na bubrege i kosti uz dugoročnu primjenu emtricitabina/tenofovirdizoproksila za predekspozicijsku profilaksu u adolescenata (vidjeti dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioekvivalencija jedne filmom obložene tablete emtricitabina/tenofovirdizoproksil fosfata s jednom tvrdom kapsulom emtricitabina od 200 mg i jednom filmom obloženom tabletom tenofovirdizoproksila od 245 mg utvrđena je nakon primjene jedne doze u zdravih ispitanika natašte. Nakon peroralne primjene emtricitabina/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 sata nakon doziranja natašte. Uzimanje emtricitabina/tenofovirdizoproksila s hranom rezultiralo je odgodom postizanja maksimalnih koncentracija tenofovira za približno tri četvrtine sata i porastom vrijednosti AUC i C_{max} tenofovira za 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, emtricitabin/tenofovirdizoproksil najbolje je 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 i tenofovirdizoproksila, emtricitabin i tenofovir se široko distribuiraju po cijelom tijelu. Vezivanje emtricitabina za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* iznosilo je $< 4\%$ i nije ovisilo o koncentraciji u rasponu od 0,02 do 200 $\mu\text{g/ml}$. Vezivanje tenofovira za proteine u plazmi i serumu *in vitro* bilo je manje od 0,7% odnosno 7,2%, u rasponu koncentracija tenofovira od 0,01 do 25 $\mu\text{g/ml}$.

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 enzime CYP450. 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 u obliku triju metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 ml/min. Nakon peroralne primjene, poluvijek 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 mokraći u nepromijenjenom obliku nakon intravenske primjene. Prividni klirens tenofovira u prosjeku je 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, poluvijek 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

Farmakokinetika emtricitabina i tenofovira slična je u bolesnika 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

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja emtricitabina/tenofovirdizoproksila u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina). Farmakokinetika tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže bila je procijenjena u 8 adolescentnih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (u dobi od 12 do < 18 godina) tjelesne težine ≥ 35 kg te 23 djece zaražene virusom HIV-1 u dobi od 2 do < 12 godina. Izloženost tenofoviru postignuta u tih pedijatrijskih bolesnika koji su peroralno primali dnevne doze tenofovirdizoproksila od 245 mg ili 6,5 mg/kg tjelesne težine do maksimalne doze od 245 mg bila je slična razinama izloženosti koje se postižu u odraslih bolesnika liječenih tenofovirdizoproksilom u dozi od 245 mg jedanput na dan. Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja tenofovirdizoproksila 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-, očekuje se da je farmakokinetika emtricitabina i tenofovira (primijenjenog u obliku tenofovirdizoproksila) slična i u adolescenata zaraženih virusom HIV-1 i u onih koji nisu zaraženi.

Oštećenje funkcije bubrega

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci za emtricitabin i tenofovir nakon istovremene primjene zasebnih pripravaka ili u obliku kombinacije emtricitabina/tenofovirdizoproksila u bolesnika 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 HIV-om, 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).

Srednja vrijednost (% koeficijenta varijacije, CV) izloženosti emtricitabinu porasla je s 12 (25%) µg•h/ml u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml te 34 (6%) µg•h/ml u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Srednja vrijednost (% CV) izloženosti tenofoviru porasla je s 2185 (12%) ng•h/ml u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom na 3064 (30%) ng•h/ml, 6009 (42%) ng•h/ml te 15 985 (45%) ng•h/ml u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Očekuje se da će povećani interval između doza emtricitabina/tenofovirdizoproksila u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega rezultirati višim vršnim koncentracijama u plazmi i nižim razinama C_{min} u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom.

U ispitanika sa završnim stadijem bolesti bubrega kojima je potrebna hemodijaliza, izloženost lijeku između dijaliza znatno se povećala tijekom 72 sata na 53 (19%) µg•h/ml za emtricitabin, a tijekom 48 sati na 42 857 (29%) ng•h/ml za tenofovir.

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

Nije ispitana farmakokinetika emtricitabina i tenofovira (primijenjenog u obliku tenofovirdizoproksila) u pedijatrijskih bolesnika 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 emtricitabina/tenofovirdizoproksila nije ispitana u osoba s oštećenjem funkcije jetre.

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

Jednokratna doza tenofovirdizoproksila od 245 mg primijenjena 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 potrebna prilagodba doze. U ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom 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 provedena na štakorima, psima i majmunima pri razinama izloženosti višima ili jednakima 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 nastupila je pri izloženosti ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženih majmuna pri vrlo visokim razinama izloženosti nakon supkutane primjene (≥ 40 puta veća izloženost nego u bolesnika). Nalazi dobiveni ispitivanjima na štakorima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata povezano s djelatnom tvari, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustoće kostiju.

Ispitivanja genotoksičnosti dala su pozitivne rezultate u *in vitro* testu mišjeg limfoma, nepouzdanu 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 provedenima sa svakom komponentom lijeka odvojeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza
umrežena karmelozanatrij
talk
hidrofobni, koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni) alkohol
titanijev dioksid
makrogol
talk
boja *Indigo carmine aluminum lake* (E 132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon prvog otvaranja čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i zalijepljenim zaštitnim pokrovom (s aluminijskom folijom) koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i silika-gel kao sredstvo za sušenje (u HDPE spremniku).

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

Kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Otvorite bocu tako da pritisnete zatvarač siguran za djecu i okrenete ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka Republika

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

EU/1/16/1148/001
EU/1/16/1148/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. studenog 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. srpnja 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 adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bukurešt 032266
Rumunjska

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 osigurat će da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati/primjenjivati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u indikaciji predekspozicijske profilakse (PrEP)”
- Lista provjere kod predekspozicijske profilakse za propisivača
- Edukacijska brošura o predekspozicijskoj profilaksi za osobu pod rizikom, s naslovom „Važne informacije o lijeku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva za predekspozicijsku profilaksu u odraslih i adolescenata
- 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
- donosi 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva radi smanjenja rizika od dobivanja infekcije HIV-om
- podsjetnik o važnosti strogo pridržavanja preporučenog režima doziranja
- pruža informacije o tome kako uzimati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
- pruža informacije o mogućim nuspojavama
- pruža informacije o tome kako čuvati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

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 / naljepnica boce

1. NAZIV LIJEKA

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/tenofovirdizoproksil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila
(što odgovara 291,5 mg tenofovirdizoproksilfosfata, odnosno 136 mg tenofovira).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) 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

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nakon prvog otvaranja, čuvati na temperaturi ispod 30°C.

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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka Republika

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

EU/1/16/1148/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1148/002 90 (3 x 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.[samo vanjsko pakiranje]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC [samo vanjsko pakiranje]
SN [samo vanjsko pakiranje]
NN [samo vanjsko pakiranje]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Kako uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i za što se koristi

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva primjenjuje se 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 navršених 18 godina, tjelesne težine najmanje 35 kg** te su već liječeni drugim lijekovima za HIV koji više nisu učinkoviti ili su izazvali nuspojave.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva uvijek se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-infekcije.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može se uzimati umjesto emtricitabina i tenofovirdizoproksila koji se primjenjuju zasebno u istim dozama.

Ovaj lijek neće izliječiti HIV-infekciju. Dok uzimate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i dalje možete razvijati infekcije ili druge bolesti koje su povezane s HIV-infekcijom.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva također se primjenjuje za smanjenje rizika od dobivanja infekcije virusom HIV-1 u odraslih, te adolescenata u dobi od 12 godina do manje od 18 godina, tjelesne težine najmanje 35 kg,** kad se uzima svakodnevno, 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Nemojte uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva radi smanjenja rizika od dobivanja HIV-a:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može Vam pomoći da smanjite rizik od dobivanja HIV-a samo **prije** zaraze.

- **Prije nego što počnete uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva radi smanjenja rizika od dobivanja HIV-a, morate biti HIV-negativni.** Morate se testirati kako biste potvrdili da nemate HIV infekciju. Nemojte uzimati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva da biste smanjili svoj rizik osim ako nije potvrđeno da ste HIV negativni. Osobe koje imaju HIV moraju uzimati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 u preponama

Obavijestite svog liječnika o svakoj bolesti nalik gripi – bilo u mjesecu prije početka ili bilo kada tijekom uzimanja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Upozorenja i mjere opreza

Dok uzimate lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva za smanjenje rizika od dobivanja HIV-a:

- Uzimajte lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ili je prestati uzimati. Propuštanje doza može povećati rizik od dobivanja HIV-infekcije.
- 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva za liječenje HIV-a ili za smanjivanje rizika od dobivanja HIV-a:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 ukazale na probleme s bubrežima. Lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva se ne smije propisati adolescentima koji imaju tegobe s bubrežima. Ako imate problema s bubrežima, liječnik će Vam možda savjetovati da prestanete uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ili, ako već imate HIV, da rjeđe uzimate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Ne preporučuje se uzimanje lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ako 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 koje ponekad dovode do prijeloma) mogu se pojaviti i zbog oštećenja stanica bubrežnih tubula (pogledajte 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 su učinci tenofovirdizoproksila na dugoročno zdravlje kostiju i budući rizik od prijeloma neizvjesni.

- **Ako ste imali bolest jetre, uključujući hepatitis, razgovarajte s liječnikom.** Bolesnici zaraženi HIV-om koji ujedno imaju i bolest jetre (uključujući kronični hepatitis B ili C) i koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima izloženi su većem riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih komplikacija. Ako imate hepatitis B ili C, liječnik će pažljivo razmotriti najbolji režim liječenja za Vas.
- Prije početka liječenja lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva **morate provjeriti jeste li zaraženi virusom hepatitisa B (HBV).** Ako imate HBV, postoji ozbiljan rizik od jetrenih tegoba kada prestanete uzimati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, neovisno o tome imate li i HIV. Važno je da ne prestanete uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bez prethodnog razgovora s liječnikom: pogledajte dio „Nemojte prestati uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva“ u dijelu 3.
- **Ako ste stariji od 65 godina, razgovarajte s liječnikom.** Kombinacija emtricitabina i tenofovirdizoproksila nije ispitana u bolesnika starijih od 65 godina.

Djeca i adolescenti

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

Drugi lijekovi i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Nemojte uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ako već uzimate druge lijekove koji sadrže sastojke lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva - emtricitabin i tenofovirdizoproksil, ili bilo koje druge antivirusne lijekove koji sadrže tenofoviralafenamid, lamivudin ili adefovirdipivoksil.

Uzimanje lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva s drugim lijekovima koji Vam mogu oštetiti bubrege: osobito je važno da obavijestite liječnika ako uzimate neki od tih lijekova, uključujući:

- 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 protuupalne lijekove (NSAIL, za ublažavanje boli u kostima ili mišićima).

Ako za liječenje HIV infekcije uzimate još jedan antivirusni lijek koji se zove inhibitor proteaze, Vaš liječnik može zatražiti krvne pretrage kako bi pažljivo pratio funkciju bubrega.

Važno je i da liječniku kažete ako uzimate ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir za liječenje infekcije virusom hepatitisa C.

Uzimanje lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva s drugim lijekovima koji sadrže didanozin (za liječenje HIV-infekcije): Uzimanjem lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva s drugim antivirusnim lijekovima koji sadrže didanozin može 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 ponekad dovedu do smrti, kada su se istovremeno uzimali lijekovi koji sadrže tenofovirdizoproksil i didanozin. Vaš će liječnik pažljivo razmotriti hoće li Vas liječiti kombinacijama tenofovira i didanozina.

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva s hranom i pićem

Kad god je to moguće, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 uzimali Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tijekom trudnoće, liječnik će možda zatražiti redovito provođenje krvnih i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

- **Nemojte dobiti tijekom liječenja lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.** Djelatne tvari iz ovog 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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva imate omaglicu, **nemojte upravljati vozilom** niti raditi s alatima ili strojevima.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži natrij

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

3. Kako uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Preporučena doza lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva za liječenje HIV--a je

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

Preporučena doza lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva za smanjivanje rizika od dobivanja HIV-a:

- **Odrasli:** jedna tableta svaki dan, kad god je to moguće s hranom.
- **Adolescenti u dobi od 12 godina 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 zatim 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 zato da se osigura puna učinkovitost lijeka i smanji 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, liječnik će Vam propisati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Molimo da pročitate upute o lijeku za druge antiretrovirusne lijekove radi smjernica o načinu uzimanja tih lijekova.
- Ako uzimate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva radi smanjenja rizika od dobivanja HIV-a, uzimajte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva svaki dan, ne samo kada mislite da ste bili izloženi riziku od infekcije virusom HIV-a.

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

Ako uzmete više lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

- **Ako ste to primijetili unutar 12 sati** od vremena kada obično uzimate lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, uzmite tabletu čim prije, po mogućnosti s hranom. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako ste to primijetili nakon više od 12 sati** od vremena kada obično uzimate lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, zaboravite na propuštenu dozu. Pričekajte pa uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme, po mogućnosti s hranom.

Ako ste povraćali u razmaku manjem od 1 sata nakon što ste uzeli Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, uzmite drugu tabletu. Drugu tabletu ne morate uzeti ako ste povraćali nakon što je prošlo više od 1 sata od uzimanja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Nemojte prestati uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- Ako uzimate lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva radi liječenja infekcije virusom HIV-a, prestanak uzimanja tableta može smanjiti učinkovitost terapije protiv HIV-a koju Vam je preporučio liječnik.
- Ako uzimate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva radi smanjenja rizika od dobivanja HIV-a, nemojte prestati uzimati lijek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva niti propustiti ijednu dozu. Prestanak uzimanja lijeka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ili propuštanje doze može povećati rizik od dobivanja infekcije virusom HIV-a.
Nemojte prestati uzimati Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bez razgovora s liječnikom.
- **Ako imate hepatitis B**, naročito je važno da se ne prestanete liječiti lijekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Možda ćete morati obavljati krvne pretrage nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa, koje može biti opasno po život.

Odmah obavijestite liječnika o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s 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, te u osoba s bolešću jetre. Sljedeći simptomi mogu biti znakovi laktacidoze:
 - duboko, ubrzano disanje,
 - omamljenost,
 - mučnina, povraćanje,
 - bol u trbuhu.

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

- **Bilo kakvi znakovi upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) i oportunističkim infekcijama u povijesti bolesti (infekcije koje nastaju u osoba s oslabljenim imunološkim sustavom), ubrzo nakon početka uzimanja lijekova za liječenje HIV-infekcije mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale od prethodnih infekcija. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma, što tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje mogu biti prisutne bez vidljivih simptoma.
- Nakon početka uzimanja lijekova za liječenje HIV-infekcije mogu se javiti i autoimuni poremećaji, kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u organizmu. Autoimuni poremećaji mogu nastati i više mjeseci nakon početka liječenja. Pazite na sve simptome infekcije ili druge simptome poput:
 - mišićne slabosti,
 - slabosti koja počinje u šakama i stopalima i napreduje prema trupu,
 - osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti.

Ako primijetite ove simptome ili bilo koji drugi 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 količinu fosfata u krvi,
- povišene razine kreatin kinaze.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- bol, bol u trbuhu,
- poteškoće sa spavanjem, abnormalni snovi,
- problemi s probavom koji dovode do nelagode nakon obroka, osjećaj napuhnutosti, vjetrovi,
- osipi (uključujući crvene točkice ili mrlje, katkad 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 ošamućenost,
- gubitak koštane mase.

Pretrage također mogu pokazati:

- nizak broj bijelih krvnih stanica (zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica možete postati skloniji infekcijama),
- povišene razine triglicerida (masne kiseline), bilirubina ili šećera u krvi,
- tegobe s jetrom ili gušteračom.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- bol u trbuhu uzrokovana upalom gušterače,
- oticanje lica, usana, jezika ili grla,
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica),
- propadanje mišića, bolovi u mišićima ili slabost mišića, koji mogu nastati zbog oštećenja stanica bubrežnih kanalića.

Pretrage također mogu pokazati:

- smanjenu razinu kalija u krvi,
- povišenu razinu kreatinina u krvi,
- promjene mokraće.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- laktacidoza (pogledajte dio „Moguće ozbiljne nuspojave“),
- masna jetra,
- žuta boja kože ili očiju, svrbež ili bol u trbuhu (abdomenu) uzrokovana 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 prijelomom),
- bol u leđima prouzročena tegobama s bubrezima.

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

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

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata:

- Tegobe s kostima. U nekih se bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju kao što je Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva može razviti koštana bolest koja se naziva

osteonekrozom (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom opskrbe kosti krvlju). Dugotrajno uzimanje ove vrste lijekova, primjena 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 tih simptoma, obratite se svom liječniku.

Tijekom liječenja HIV-a može doći do povećanja tjelesne težine i povišenja razina lipida i glukoze u krvi. To je dijelom povezano s poboljšanjem zdravstvenog stanja i stila života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Nakon prvog otvaranja, čuvati na temperaturi ispod 30°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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sadrži

- **Djelatne tvari su** emtricitabin i tenofovirdizoproksilfosfat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofovirdizoproksila (što odgovara 291,5 mg tenofovirdizoproksilfosfata ili 136 mg tenofovira).
- **Drugi sastojci su:**
Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, talk, hidrofobni, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat
Film ovojnice: poli(vinilni) alkohol, titanijev dioksid, makrogol, talk, boja *indigo carmine aluminum lake* (E 132).

Kako Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva izgleda i sadržaj pakiranja

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg filmom obložene tablete su plave, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete bez razdjelnog ureza, dimenzija približno 19,35 mm x 9,75 mm.

Sadržaj pakiranja:

Kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 3 boce s 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Otvorite bocu tako da pritisnete zatvarač siguran za djecu i okrenete ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.

U svakoj se boci nalazi sredstvo za sušenje (silika-gel) koje se mora držati u boci radi zaštite tableta. Silika-gel se nalazi u posebnom spremniku i ne smije se progutati.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Češka Republika

Proizvođač

S.C. Zentiva S.A.

50 Theodor Pallady Blvd.

Bukurešt 032266

Rumunjska

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: +35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS

Tlf.: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.

Tel: +372 52 70308

PV-Estonia@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft

Tel.: +36 1 299 1058

PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 2034 1796

PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania @zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

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>.