

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt (maleát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

93,6 mg laktóz (monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Világoszöld, filmbevonatú, kapszula alakú, mindkét oldalán domború, 19,80 mm × 9,00 mm-es tabletta, egyik oldalán „M”, a másik oldalán „ETD” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A HIV-1 fertőzés kezelése:

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan HIV-1 fertőzött felnőttek kezelésére javallott, antiretrovirális kombinált terápia részeként alkalmazva (lásd 5.1 pont).

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan olyan HIV-1 fertőzött serdülőknél is javallott, akiknél az NRTI-rezisztencia vagy -toxicitás kizárja az első vonalba tartozó gyógyszerek alkalmazását (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

Preexpozíciós profilaxis (PrEP):

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan biztonságos szexszel kombinálva preexpozíciós profilaxis céljából javallott a nemi úton szerzett HIV-1-fertőzés kockázatának csökkentésére nagy kockázatnak kitett felnőtteknél és serdülőknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni.

Adagolás

HIV kezelése felnőtteknél és 12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél: Naponta egyszer egy tablettát.

HIV megelőzése felnőtteknél és 12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél: Naponta egyszer egy tablettát.

Arra az esetre, ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan egyik összetevőjének elhagyása vagy annak adagjának módosítása válik szükségessé, a HIV-1 fertőzés kezelésére rendelkezésre állnak olyan készítmények, amelyek az emtricitabint illetve a tenofovir-dizoproxilt külön-külön tartalmazzák. Kérjük, kövesse az említett gyógyszerek alkalmazási előírását.

Ha a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül kimarad az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyik adagja, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt a lehető leghamarabb be kell venni, és folytatni kell a szokásos adagolást. Ha több mint 12 óra telt el az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil adag kihagyása óta, és már majdnem elérkezett a következő adag bevételének ideje, akkor nem kell bevenni a kihagyott adagot, hanem folytatni kell a szokásos adagolást.

Ha az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil bevételét követő 1 órán belül hányás jelentkezik, be kell venni egy másik tablettát. Ha az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil bevétele után több mint 1 órával jelentkezik hányás, akkor nem szükséges második adagot bevenni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az emtricitabin és a tenofovir a vesén keresztül választódik ki, és a veseműködési zavarban szenvedő személyeknél megnő az emtricitabin- és tenofovir-expozíció (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő felnőttek

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil csak akkor alkalmazható olyan személyeknél, akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) < 80 ml/perc, ha a lehetséges előnyök feltehetően meghaladják a lehetséges kockázatokat. Lásd 1. táblázat.

1. táblázat: Adagolási javaslatok vesekárosodásban szenvedő felnőtteknél

	A HIV-1 fertőzés kezelése	Preexpoziációs profilaxis
Enyhe vesekárosodás (CrCl 50-80 ml/perc)	Klinikai vizsgálatok korlátozott adatai a napi egyszeri adagolását támasztják alá (lásd 4.4 pont).	Klinikai vizsgálatok korlátozott mennyiségű adatai a napi egyszeri adagolását támasztják alá nem HIV-1-fertőzött személyeknél, akiknél a CrCl 60–80 ml/perc. Az alkalmazása nem javasolt nem HIV-1-fertőzött olyan személyeknél, akiknél a CrCl < 60 ml/perc, mivel alkalmazásánál a populációnál nem vizsgálták (lásd 4.4 és 5.2 pont).
Középsúlyos vesekárosodás (CrCl 30-49 ml/perc)	48 óránkénti alkalmazása javasolt az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil egy dózis farmakokinetikai adatainak modellezése alapján a nem HIV-fertőzött, különböző súlyosságú vesekárosodásban szenvedő személyeknél (lásd 4.4 pont).	Az alkalmazása ennél a populációnál nem javasolt.
Súlyos vesekárosodás (CrCl <30 ml/perc) és hemodializált betegek	Nem javasolt, mivel a kombinált tablettával a megfelelő dóziscsökkentés nem érhető el.	Az alkalmazása ennél a populációnál nem javasolt.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők:

Vesekárosodásban szenvedő, 18 évesnél fiatalabb személyeknél nem javasolt az alkalmazás (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknek dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt lehetőleg étkezés közben kell bevenni.

A filmtabletta kb. 100 ml vízben, narancslében vagy szőlőlében elkeverhető, majd azonnal bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Nem ismert vagy pozitív HIV-1 státuszú személyek preexpoziációs profilaxisára való alkalmazás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mutációt hordozó HIV-1 vírussal történt fertőzésben szenvedő betegek

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása kerülendő olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeknél, akiknél K65R mutációt hordozó HIV-1 jelent meg (lásd 5.1 pont).

A HIV-1-fertőzés megelőzését célzó, átfogó stratégia

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem mindig hatékony a HIV-1 vírussal való fertőződés megelőzésében. Nem ismert, hogy az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés megkezdése után mennyi idővel jelenik meg a védőhatás.

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kizárólag preexpoziációs profilaxisra alkalmazható a HIV-1-fertőzés megelőzését célzó, átfogó stratégia részeként, ide értve a HIV-1-fertőzés megelőzésének más módszereit is (pl. következetes és helyes óvszerhasználat, a HIV-1 státusz ismerete, más, nemi úton terjedő fertőzések rendszeres szűrővizsgálata).

A rezisztencia kockázata fel nem ismert HIV-1-fertőzés esetén

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kizárólag a HIV-1 vírussal való fertőződés kockázatának csökkentésére alkalmazható bizonyítottan HIV-negatív személyeknél (lásd 4.3 pont). Ezeknél a személyeknél egy kombinált antigén/antitest teszttel gyakori időközönként (pl. legalább 3 havonta) ismételtén igazolni kell a HIV-negatív státuszt, amíg preexpoziációs profilaxisként emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt szednek.

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil önmagában nem alkalmazható a HIV-1-fertőzés teljes kezelési sémájaként, és azoknál a fel nem ismert HIV-1-fertőzésben szenvedőknél, akik csak emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt szedtek, HIV-1-rezisztenciamutációk jelentek meg.

Ha akut vírusfertőzésnek megfelelő klinikai tünetek észlelhetők, és friss (< 1 hónap) HIV-1-expozíció gyanúja merül fel, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazását legalább egy hónappal el kell halasztani, és ismét igazolni kell a HIV-1 státuszt, mielőtt preexpoziációs profilaxisként megkezdik az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazását.

Az adherencia fontossága

A HIV-1 vírussal való fertőződés kockázatának csökkentése tekintetében az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil hatásossága erősen korrelál az adherenciával, ahogy azt a vérben mérhető gyógyszer szintekkel is igazolták (lásd 5.1 pont). A HIV-1-fertőzésben nem szenvedő személyeket

gyakran kell tanáccsal ellátni arra vonatkozóan, hogy szigorúan tartsák be az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil javasolt napi adagolását.

Hepatitis B vagy C vírusfertőzésben szenvedő betegek

Azokat az egyidejű HIV-1 és krónikus hepatitis B vagy C vírusfertőzésben szenvedő betegeket, akik antiretrovirális kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetik a súlyos, esetenként végzetes kimenetelű hepatikus mellékhatások. A hepatitis B vírussal (HBV) vagy hepatitis C vírussal (HCV) és HIV-vel egyaránt fertőzött betegek HIV fertőzésének kezelésekor az orvos kövesse a HIV kezelésére vonatkozó aktuális irányelveket.

A preexpozíciós profilaxisra alkalmazott emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát HBV- vagy HCV-fertőzött betegeknél nem igazolták.

Egyidejű hepatitis B és C elleni antivirális kezelés alkalmazása esetén kérjük, olvassa el az adott gyógyszerek Alkalmazási előírásait. Lásd még a *Ledispavir és szofoszbuvir vagy szofoszbuvir és velpataszvir együttes alkalmazása* című részt alább.

A tenofovir-dizoproxil javallott a HBV kezelésére, és az emtricitabin farmakodinámiás vizsgálatokban hatásosnak bizonyult a HBV ellen, de kifejezetten az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél.

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés befejezése a HBV-vel fertőzött betegek hepatitisének súlyos, akut exacerbációjával járhat. A HBV-vel fertőzött betegek állapotát az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés befejezése után több hónapon át szorosan figyelemmel kell kísérni klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével. Ha szükséges, indokolt a hepatitis B-kezelés újrakezdése. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegeknél nem javasolt a kezelés megszakítása, mivel a hepatitis-kezelést követő exacerbációja hepaticus decompensációhoz vezethet.

Májbetegség

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát jelentős májműködési zavarban szenvedő betegeknél nem igazolták. A tenofovir farmakokinetikáját vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél, és megállapították, hogy dózismódosítás nem szükséges. Az emtricitabin farmakokinetikáját nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel az emtricitabin metabolizmusa a májban minimális, és elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a májkárosodásban szenvedő betegeknél valószínűleg nincs szükség az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil dózisának módosítására (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A HIV-1 fertőzött és már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési rendellenességek a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy*, CART) alatt, ezért állapotukat az előírt gyakorlat szerint monitorozni kell. Májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén mérlegelendő a kezelés felfüggesztése vagy leállítása.

Renalis és csontokra gyakorolt hatások felnőtteknél

Renalis hatások

Az emtricitabin és tenofovir glomerulusfiltráció és aktív tubuláris szekréció révén elsősorban a veséken keresztül választódik ki. A tenofovir-dizoproxil alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatininszintről, hypophosphataemiáról és proximalis tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Renalis monitorozás

A HIV-1-fertőzés kezelésekként vagy preexpozíciós profilaxisként adott Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-kezelés megkezdése előtt minden személynél javasolt a kreatinin-clearance kiszámítása.

A vesebetegségek szempontjából nem veszélyeztetett személyeknél a veseműködés (kreatinin-clearance és szérumfoszfátszint) monitorozása kettő-négy hét kezelés után, három hónap kezelés után, majd három-hathavonta javasolt.

Vesebetegségek szempontjából veszélyeztetett személyeknél a veseműködés gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Lásd még a Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazása című részt alább.

Renalis kezelés HIV-1-fertőzött betegeknél

Ha az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kezelt beteg szérum foszfátszintje $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatinin-clearance < 50 ml/perc, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vér káliumszintjének, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximalis tubulopathia). Olyan betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance értéke < 50 ml/perc-re, vagy a szérum foszfátszintje $< 1,0$ mg/dl-re (0,32 mmol/l) csökken, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása megfontolandó. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil renalis biztonságosságának tekintetében csak nagyon korlátozott mértékben végeztek vizsgálatokat HIV-1-fertőzésben szenvedő, csökkent veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance < 80 ml/perc). A dózisintervallum módosítása ajánlott olyan HIV-1 fertőzött betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 30 és 49 ml/perc között van (lásd 4.2 pont). A klinikai vizsgálatok korlátozott adatai arra utalnak, hogy az elnyújtott dózisintervallum nem optimális, fokozott toxicitást, és esetleg nem megfelelő választ eredményezhet. Emellett egy kisebb klinikai vizsgálatban, a betegeknek abban az al csoportjában, ahol a kreatinin-clearance 50 és 60 ml/perc között volt, és akik emtricitabinnal kombinációban 24 óránként tenofovir-dizoproxilt kaptak, 2-4-szeresére növekedett a tenofovir-expozíció, és romlott a vesefunkció (lásd 5.2 pont). Ezért azoknál az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kezelt betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance < 60 ml/perc, az előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni, és a veseműködést szorosan ellenőrizni kell. Emellett a kezelésre adott klinikai választ szorosan ellenőrizni kell azoknál a betegeknél, akik az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt elnyújtott dózisintervallumban kapják. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő és hemodialízisre szoruló betegek esetén, mert a megfelelő dóziscsökkentés a kombinált tablettával nem valósítható meg (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Renalis kezelés PrEP esetén

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt nem vizsgálták nem HIV-1-fertőzött, < 60 ml/perc kreatinin-clearance-ű személyeknél, ezért ennél a populációnál az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása nem javasolt. Ha a preexpoziációs profilaxisként emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt kapó személy szérumfoszfátszintje $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatinin-clearance 60 ml/perc-nél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximalis tubulopathia). Olyan személyeknél, akiknél a kreatinin-clearance < 60 ml/perc-re, vagy a szérum foszfátszintje $< 1,0$ mg/dl-re (0,32 mmol/l) csökken, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásának megszakítása megfontolandó. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásának megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Csontra gyakorolt hatások

A csontrendellenességek, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amelyek néha csonttöréshez vezetnek, a vese tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximalis tubulopathiájával hozhatók összefüggésbe (lásd 4.8 pont).

Amennyiben csontrendellenességek gyanúja merül fel, vagy azt kimutatják, megfelelő szakorvoshoz kell fordulni.

HIV-1-fertőzés kezelése

A csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését figyelték meg a tenofovir-dizoproxil-kezelés mellett, randomizált, kontrollós, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy HBV-fertőzött betegeknél. A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Más (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a csontsűrűség legkifejezettebb csökkenését a megerősített hatású proteáz-inhibitor tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxilal kezelt betegeknél tapasztalták. Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont állapotára és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, osteoporosisban szenvedő betegeknél, illetve akiknek az anamnézisében csonttörés szerepel, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

Preexpozíciós profilaxis

Nem HIV-1-fertőzött személyek klinikai vizsgálataiban a csontsűrűség enyhe csökkenését észlelték. Egy 498 férfi bevonásával végzett vizsgálatban a csontsűrűség kiindulási értékének átlagos változása a 24. hétre -0,4% és -1,0% között volt a csípő, a gerinc, a femurnyak és a trochanter esetében a naponta emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-profilaxisban részesült férfiakkal (n = 247), a placebocsoporttal (n = 251) összehasonlítva.

Vesére és csontra gyakorolt hatások gyermekgyógyászati populációban

A tenofovir-dizoproxil hosszú távú renális és csontokra gyakorolt hatásaira vonatkozóan vannak bizonytalan tényezők a HIV-1 fertőzés kezelése során a gyermekgyógyászati populációban, és az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil hosszú távú renális és csontokra gyakorolt hatásaira vonatkozóan, amikor a készítményt preexpozíciós profilaxisra alkalmazzák nem fertőzött serdülőknél (lásd 5.1 pont). Továbbá nem lehet teljes bizonyossággal kijelenteni, hogy a nephrotoxicitás reverzibilis, miután a HIV-1 kezelésére alkalmazott tenofovir-dizoproxilt leállítják, illetve a preexpozíciós profilaxisra alkalmazott emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt leállítják.

A HIV-1-fertőzés kezelésére, illetve preexpozíciós profilaxisra alkalmazott emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés előny-kockázat profiljának meghatározásához, a kezelés alatti megfelelő monitorozással kapcsolatos döntéshez (beleértve a kezelés leállításával kapcsolatos döntést is), valamint egyes esetekben kiegészítő kezelés szükségességének megfontolásához multidiszciplináris megközelítés javasolt.

Amikor az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt preexpozíciós profilaxisra alkalmazzák, a személyeket minden viziten újra ki kell értékelni abból a szempontból, hogy a HIV-1-fertőzés szempontjából továbbra is nagy kockázatnak vannak-e kitéve. A HIV-1-fertőzés kockázatát az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil hosszú távú alkalmazásából eredő renális és csonthatások lehetőségét figyelembe véve kell mérlegelni.

Renális hatások

A GS-US-104-0352 klinikai vizsgálatban a proximális renális tubulopathiának megfelelő renális mellékhatásokról számoltak be a HIV-1 fertőzött gyermekkorú (2 – < 12 éves) betegeknél (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Renális monitorozás

A felnőtt betegeknél leírtakhoz hasonlóan (lásd fent), a HIV-1 kezelésére, illetve a preexpozíciós profilaxisra alkalmazott emtricitabin/tenofovir-dizoproxil elkezdése előtt és az alkalmazása során egyaránt ellenőrizni kell a veseműködést (kreatinin-clearance és szérumszén-dioxid szint).

Renalis kezelés

Ha emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal kezelt pediátriai beteg szérumszén-dioxid-szintje igazoltan $< 3,0$ mg/dl ($0,96$ mmol/l), egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint és a vizeletcukorszint mérését is (lásd 4.8 pont, proximális renális tubulopathia). Ha kóros veseműködésre van gyanú, vagy azt állapítanak meg, konzultálni kell egy nefrológussal az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásának megszakításáról. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásának megszakítása a vesefunkció progresszív romlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Együttes alkalmazás, és a nephrotoxicitás kockázata

A felnőttekre vonatkozó ajánlások érvényesek (lásd a „Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazás” c. részt alább).

Vesekárosodás

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő, 18 évesnél fiatalabb személyeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont). Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés nem kezdhető meg vesekárosodásban szenvedő pediátriai betegeknél, illetve a kezelést meg kell szakítani azoknál a pediátriai betegeknél, akiknél az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés során vesekárosodás lép fel.

Csontokra gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása a BMD csökkenését okozhatja. A tenofovir-dizoproxil-kezeléssel kapcsolatos BMD-változásoknak a csontok hosszú távú egészségi állapotára és a későbbi csonttörési kockázatra gyakorolt hatásai bizonytalanok (lásd 5.1 pont).

Amennyiben egy gyermeknél vagy serdülőnél csontrendellenességeket észlelnek, vagy azok gyanúja merül fel az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása közben, endokrinológushoz és/vagy nefrológushoz kell fordulni.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség megfékezésével és az életmóddal. A lipidekre vonatkozóan egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatását illetően, míg a testtömeg-növekedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is számoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistákkal szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai

állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór vagy autoimmun hepatitisz) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Opportunista fertőzések

HIV-1 fertőzött és emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésben vagy más antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél továbbra is kialakulhatnak opportunist fertőzések vagy a HIV-fertőzés más szövődményei, ezért a betegeket a HIV-hez társuló betegségek kezelésében gyakorlott orvosnak szoros orvosi megfigyelés alatt kell tartania.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazása

Kerülendő az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt, vagy közvetlenül ezek után történő alkalmazása (lásd 4.5 pont). Ha a nephrotoxicus hatóanyaggal való egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciót hetente ellenőrizni kell.

Tenofovir-dizoproxilal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, HIV-1 fertőzött betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be nagy dózisu vagy többféle nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt NSAID-dal együtt alkalmazzák.

A tenofovir-dizoproxilt ritonavirrel vagy kobicisztáttal, mint farmakokinetikai hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorral kombinációban kapó, HIV-1 fertőzött betegeknél vesekárosodás magasabb kockázatáról számoltak be. Ezeknél a betegeknél a vesefunkció szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont). A veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, HIV-1 fertőzött betegeknél a tenofovir-dizoproxil farmakokinetikai hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorral együtt történő alkalmazását gondosan értékelni kell.

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt nem szabad együtt adni más, emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidet vagy egyéb citidin analógokat, például lamivudint tartalmazó gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont). Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt nem szabad együtt adni adefovir-dipivoxillal.

Ledipasvir és sofoszbuvir vagy sofoszbuvir és velpatasvir vagy sofoszbuvir, velpatasvir és voxilaprevir együttes alkalmazása

A tenofovir-dizoproxil és ledipasvir/sofoszbuvir vagy sofoszbuvir/velpatasvir vagy sofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir egyidejű alkalmazásánál kimutatták a tenofovir plazmakoncentrációjának növekedését, különösen olyankor, amikor tenofovir-dizoproxilt és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozót (ritonavirt vagy kobicisztátot) tartalmazó HIV-kezeléssel alkalmazzák egyidejűleg.

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/sofoszbuvir vagy sofoszbuvir/velpatasvir vagy sofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. Figyelembe kell venni az egyidejű alkalmazásához társuló

kockázatokat és előnyöket, különösen a veseműködési zavar szempontjából fokozott kockázatú betegek esetében. A ledipaszvir/szofoszbuvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kezelést és egyidejűleg tenofovir-dizoproxil, valamint egy felerősített hatású HIV proteáz-inhibítort kapó betegeknél monitorozni kell a tenofovir-dizoproxillal összefüggő mellékhatásokat.

Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása

Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Hármas nukleozid terápia

Korai stádiumban jelentkező, nagyarányú virológiai hatástalanságról és rezisztencia kialakulásáról számoltak be HIV-1 fertőzött betegeknél, amikor a tenofovir-dizoproxilt lamivudinnal és abakavirral, illetve lamivudinnal és didanozinnal kombinálva adták, naponta egyszer. A lamivudin és az emtricitabin nagy szerkezeti hasonlóságot, valamint farmakokinetikai és farmakodinámiás hasonlóságot mutat. Éppen ezért ugyanaz a probléma jelentkezhet, ha az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt egy harmadik nukleozid analóggal együtt alkalmazzák.

Idősek

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt 65 év feletti személyeknél nem vizsgálták. 65 év feletti személyeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent veseműködés, ezért az idősebb embereknél az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Segédanyagok

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Mivel az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil fix dóziszú, kombinált tabletta emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmaz, az ezeknél az egyes összetevőknél megfigyelt bármilyen interakció a fix dóziszú kombináció mellett is előfordulhat. Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az együtt alkalmazott emtricitabin és tenofovir egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikája nem változott meg ahhoz képest, amikor a két gyógyszert külön-külön adagolták.

Farmakokinetikai kölcsönhatásokat vizsgáló *in vitro* és klinikai vizsgálatok szerint kicsi a valószínűsége, hogy az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil, illetve más gyógyszerek között a CYP450 által mediált gyógyszerkölsönhatások alakuljanak ki.

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt nem szabad együtt adni más olyan gyógyszerekkel, amelyek emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidet vagy más citidin-analógokat, például lamivudint (lásd 4.4 pont) tartalmaznak. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt nem szabad együtt adni adefovir-dipivoxillal.

Didanozin: Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 2. táblázat).

Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek: Mivel az emtricitabin és a tenofovir elsősorban a veséken keresztül ürül a szervezetből, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil együttes adása a veseműködést csökkentő vagy az aktív tubuláris szekrécióért versengő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), az emtricitabin, a tenofovir és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedését okozhatja.

Kerülendő az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Egyebek között ide tartoznak az aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a ganciklovir, a pentamidin, a vankomicin, a cidofovir vagy az interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

Egyéb interakciók

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil vagy annak egyes összetevője/összetevői, illetve egyéb gyógyszerek között fellépő interakciók az alábbi, 2. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi; a napi kétszeri adagot „b.i.d.” és a napi egyszeri adagot „q.d.” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90%-os konfidencia-intervallum zárójelben került feltüntetésre.

2. táblázat: Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil vagy annak egyes összetevője/összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK		
Antiretrovirális készítmények		
Proteáz inhibitorok		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 – ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 – ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 – ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 – ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 – ↑ 66)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirrel összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
NRTI-k		
Didanozin/Tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os fokozódásához vezet.	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Didanozin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	A szisztémás didanozin-expozíció fokozódása növelheti a didanozinnal összefüggésbe hozható nemkívánatos mellékhatások veszélyét. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. Tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg didanozin együttes alkalmazása kor a CD4-sejtszám jelentős csökkenéséről számoltak be, mely lehetséges, hogy egy intracelluláris kölcsönhatás miatt megemelkedő foszforilált (azaz aktív) didanozin-szint miatt jön létre. A HIV-1-fertőzés kezelése során a csökkentett, 250 mg-os dózisu didanozin és tenofovir-dizoproxil-kezelés együttes alkalmazása kor, számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatékonyságról számoltak be.
Lamivudin/Tenofovir-dizoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% – ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 – ↓ 12) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 – ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 – ↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudin és emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem adható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Efavirenz/Tenofovir-dizoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 – ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 – ↑ 2) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 – ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 – ↑ 22) C _{min} : NC	Az efavirenz dózisének módosítása nem szükséges.
FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK		
Hepatitisz B vírus (HBV) elleni antivirális gyógyszerek		
Adefovir-dipivoxil/Tenofovir-dizoproxil	Adefovir-dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 – ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 – ↓ 0) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 – ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 – ↑ 6) C _{min} : NC	Adefovir-dipivoxil és emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem adható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).
Hepatitisz C vírus (HCV) elleni antivirális szerek		
Ledipasvir/Szofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 – ↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54 – ↑ 84) C _{min} : ↑ 118% (↑ 91 – ↑ 150) Szofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : 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)	A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofosbuvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofosbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Szofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Szofosbuvir: 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)	A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofosbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofosbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Szofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 – ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 – ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 – ↑ 24) Szofosbuvir: 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)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Szofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Szofosbuvir: 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)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Szofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofosbuvir: 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)	Dózismódosítás nem szükséges. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 – ↑ 49) Velpataszvir: 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)	A tenofovir-dizoproxil, lepidaszvir/szofoszbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofosbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 – ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 – ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpataszvir: 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)	A tenofovir-dizoproxil, szofosbuvir/velpataszvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofosbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofosbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 – ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 – ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpataszvir: 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}: ↔	A tenofovir-dizoproxil, szofosbuvir/velpataszvir és lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofosbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 – ↑ 48) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 – ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 – ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 – ↑ 79)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 – ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpataszvir: 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)	A szofoszbuvir/velpataszvir és efavirenz együttes alkalmazása várhatóan csökkenti a velpataszvir plazmakoncentrációját. A szofoszbuvir/velpataszvir és efavirenz tartalmazó kezelési séma együttes alkalmazása nem ajánlott.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpataszvir: 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)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nem áll rendelkezésre GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nem áll rendelkezésre Velpataszvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: 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%	A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: 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} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
Ribavirin/Tenofovir-dizoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 – ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 – ↑ 1) C _{min} : NC	A ribavirin dózisának módosítása nem szükséges.
Herpes vírus elleni antivirális gyógyszerek		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 – ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 – ↑ 11) C _{min} : NC Emtricitabin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 – ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 – ↑ 1) C _{min} : NC	A famciklovir dózisának módosítása nem szükséges.
Mycobacterium elleni gyógyszerek		
Rifampicin/Tenofovir-dizoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 – ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 – ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 – ↓ 9)	Dózismódosítás nem szükséges.
ORALIS FOGAMZASGATLOK		
Norgesztimát/Etinil-ösztadiol/ Tenofovir-dizoproxil	Norgesztimát: AUC: ↓ 4% (↓ 32 – ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 – ↑ 24) C _{min} : NC Etinil-ösztadiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 – ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 – ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 – ↑ 6)	A norgesztimát/etinil-ösztadiol dózisának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
IMMUNSZUPPRESSZÍV GYÓGYSZEREK		
Takrolimusz/Tenofovir-dizoproxil /Emtricitabin	Takrolimusz: AUC: ↑ 4% (↓ 3 – ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 – ↑ 9) C _{min} : NC Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 – ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 – ↓ 5) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 – ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 27) C _{min} : NC	A takrolimusz dózisának módosítása nem szükséges.
KABÍTÓ FAJDALOMCSILLAPÍTÓK		
Metadon/Tenofovir-dizoproxil	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 – ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 – ↑ 14) C _{min} : NC	A metadon dózisának módosítása nem szükséges.

NC = nem került kiszámításra.

¹ A ledipasvir/szofoszbuvir egyidejű beadásából származó adatok. A váltott (12 órával eltolt) beadás hasonló eredményeket adott.

² A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

³ A vizsgálatot további 100 mg voxilaprevirrel végezték, hogy HCV-fertőzött betegeknél várható voxilaprevir-expozíciókat érjenek el.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több, mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil alkalmazásával összefüggő malformatiókat vagy főtális/neonatalis toxicitást. Az emtricitabinnal és a tenofovir-dizoproxillal végzett állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). Ezért az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt.

Szoptatás

Kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir kiválasztódik a humán anyatejbe. Az emtricitabin és a tenofovir újszülött gyermekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Ezért az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazolták, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir-dizoproxil káros hatással lenne a termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilnak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindemellett a gyógyszerrel kezelt személyeket tájékoztatni kell arról, hogy mind az emtricitabin mind pedig a tenofovir-dizoproxil kezelés során szédülés léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

HIV-1-fertőzés: Egy nyílt, felnőttekkel végzett, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934, lásd 5.1 pont) leggyakrabban jelentett mellékhatások, melyek feltételezhetően vagy valószínűleg összefüggésbe hozhatók az emtricitabinnal és/vagy a tenofovir-dizoproxillal, a hányinger (12%) és a hasmenés (7%) voltak. Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profilja ebben a vizsgálatban megfelelt az ezen hatóanyagok más, antiretrovirális hatóanyagokkal történt alkalmazása során szerzett korábbi tapasztalatoknak.

Preexpozíciós profilaxis: Két randomizált, placebokontrollos vizsgálatban (iPrEx, Partners PrEP), amelyben preexpozíciós profilaxisként 2830, nem HIV-1-fertőzött felnőtt kapott naponta egyszer emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt, nem észleltek a emtricitabin/tenofovir-dizoproxil által kiváltott, új mellékhatásokat. A betegek követési idejének mediánja 71 hét, illetve 87 hét volt. Az iPrEx vizsgálatban az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil csoportban leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás volt (1%).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások, melyek feltételezhetően összefüggésbe hozhatók az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil komponenseivel, klinikai vizsgálatok adataiból illetve a forgalomba hozatalt követően HIV-1 fertőzött betegeknél szerzett tapasztalatokból származnak és az alábbi, 3. táblázatban szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$).

3. táblázat: Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil egyes komponenseivel összefüggésbe hozható mellékhatások táblázatos összefoglalása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:		
Gyakori:	neutropenia	
Nem gyakori:	anaemia ²	
Immunrendszeri betegségek és tünetek:		
Gyakori:	allergiás reakció	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:		
Nagyon gyakori:		hypophosphataemia ¹
Gyakori:	hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia	
Nem gyakori:		hypokalaemia ¹
Ritka:		tejsavas acidózis
Pszichiátriai kórképek:		
Gyakori:	insomnia, különös álmok	
Idegrendszeri betegségek és tünetek:		
Nagyon gyakori:	fejfájás	szédülés
Gyakori:	szédülés	fejfájás

Gyakoriság	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Nagyon gyakori:	hasmenés, hányinger	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori:	emelkedett amilázszint beleértve a pancreas-amilázt is, emelkedett szérumszint, hányás, hasfájás, dyspepsia	hasfájás, haspuffadás, flatulencia
Nem gyakori:		pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>		
Gyakori:	emelkedett szérumszint glutamát-oxalacetát-transzamináz (SGOT/AST) szint és/vagy emelkedett szérumszint glutamát-piruvát-transzamináz (SGPT/ALT) szint, hyperbilirubinaemia	emelkedett transzamináz-szint
Ritka:		steatosis hepaticus, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>		
Nagyon gyakori:		kiütés
Gyakori:	hólyagos bőrkiütések, gennyes bőrkiütések, maculopapulosus bőrkiütések, kiütés, viszketés, csalánkiütés, bőrszíneződés (fokozott pigmentáció) ²	
Nem gyakori:	angiooedema ³	
Ritka:		angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>		
Nagyon gyakori:	emelkedett kreatininszint	
Gyakori:		csontsűrűség csökkenés
Nem gyakori:		rhabdomyolysis ¹ , izomgyengeség ¹
Ritka:		osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik és ritkán csonttöréshez vezet) ^{1,3} , myopathia ¹
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>		
Nem gyakori:		emelkedett kreatininszint, proteinuria, proximális renális tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka:		veseelégtelenség (akut és krónikus), akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) ³ , nephrogen diabetes insipidus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>		
Nagyon gyakori:		asthenia
Gyakori:	fájdalom, asthenia	

¹ Ez a mellékhatás a proximális renális tubulopathia következtében léphet fel. Ezen kórállapot hiányában az említett mellékhatás nem hozható ok-okozati összefüggésbe a tenofovir-dizoproxillal.

² Ezen kívül gyermekeknél az emtricitabin alkalmazásakor anaemia gyakran, bőrszíneződés (fokozott pigmentáció) nagyon gyakran fordult elő.

³ Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során azonosították, de nem figyelték meg emtricitabinnál randomizált, kontrollált felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatok vagy gyermekeken végzett klinikai HIV vizsgálatok során, illetve tenofovir-dizoproxilnél randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok során vagy a tenofovir-dizoproxil meghosszabbított hozzáférhetőségi programjának keretei között. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg azon betegeknek az össz-száma alapján, akik randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban emtricitabin (n = 1563), vagy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban és a meghosszabbított hozzáférhetőségi program keretei között tenofovir-dizoproxil-expozíciónak voltak kitéve (n = 7319).

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Vesekárosodás

Mivel az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil vesekárosodást okozhat, ezért a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). A proximalis renalis tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány, HIV-1 fertőzött betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

Tejsavas acidózis

A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben szenvedő vagy más egyidejűleg alkalmazott, ismerten tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitisz) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az emtricitabinhoz kapcsolódó mellékhatások kiértékelése gyermekkorú betegeken végzett három vizsgálaton (n = 169) alapul, amelyeknél emtricitabinnal korábban még nem kezelt (n = 123), valamint emtricitabinnal korábban már kezelt (n = 46), 4 hónap és 18 év közötti HIV-fertőzött betegeket kezeltek emtricitabinnal, egyéb antiretrovirális szerekkel kombinálva. A felnőttek esetén jelentett mellékhatások mellett a klinikai vizsgálatokban részt vett gyermekkorú betegeknél gyakrabban fordult elő anaemia (9,5%) és bőrelszíneződés (31,8%) a felnőtteknél jelentetthez képest (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása*).

A tenofovir-dizoproxilhez kapcsolódó mellékhatások felmérése két randomizált vizsgálaton alapul (GS-US-104-0321 és GS-US-104-0352 vizsgálat), amelyet 184, HIV-1 fertőzött (2 és < 18 éves kor közötti) gyermek- és serdülőkorú beteg bevonásával végeztek, akik 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 93) vagy placebót/aktív összehasonlítható készítményt (n = 91) kaptak, más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinációban (lásd 5.1 pont). A tenofovir-dizoproxillal kezelt pediátriai betegnél megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett vizsgálati során észleltekkel (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1 pont).

Pediátriai betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. HIV-1-fertőzött serdülőknél (12 – < 18 év) a tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél észlelt BMD Z pontérték alacsonyabb volt, mint a placebót kapottaknál. HIV-1-fertőzött gyermekek esetében (2–15 év) alacsonyabb BMD Z pontértéket észleltek

azoknál a betegeknél, akik a tenofovir-dizoproxil-kezelésre tértek át, mint azoknál, akik a sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezelést folytatták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A GS-US-104-0352 vizsgálat során 89, HIV-1 fertőzött, 7 éves medián életkorú (2–15 éves) pediátriai beteget kezeltek tenofovir-dizoproxillal (medián expozíció: 331 hét). A 89 beteg közül nyolc beteg (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél a proximális renális tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 abbahagyta a tenofovir-dizoproxil-kezelést. Hét betegnél a becsült glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értéke 70 és 90 ml/perc/1,73 m² között volt. Közülük 3 betegnél tapasztaltak klinikailag jelentős hanyatlást a becsült GFR-ben, ami a tenofovir-dizoproxil alkalmazásának abbahagyását követően javult.

Egyéb speciális populációk

Vesekárosodásban szenvedő személyek: Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, ezért a veseműködés szoros monitorozása javasolt minden vesekárosodásban szenvedő, emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt kapó felnőttnél (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont). Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil alkalmazása nem javasolt vesekárosodásban szenvedő, 18 évesnél fiatalabb személyeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

HIV-vel és HBV-vel vagy HIV-vel és HCV-vel egyidejűleg fertőzött betegek: Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil mellékhatásprofilja az egyidejű HBV- vagy HCV-fertőzésben szenvedő HIV-betegeknél hasonló volt az ilyen egyidejű fertőzésben nem szenvedő HIV-fertőzötteknél tapasztaltnak. Ugyanakkor, mint ahogy ez várható volt, ebben a betegpopulációban gyakrabban fordul elő emelkedett GOT- és GPT-szint, mint az általános HIV-fertőzött populációban.

A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően: HBV-vel fertőzött betegeknél a kezelés megszakítását követően hepatitisre utaló klinikai és laboratóriumi jelek léptek fel (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a személyt meg kell figyelni a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Az emtricitabin dózis maximum 30%-a és a tenofovir dózis körülbelül 10%-a távolítható el hemodialízis útján. Ezidáig nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló antivirális szerek, kombinációk. ATC kód: J05AR03

Hatásmechanizmus

Az emtricitabin citidin nukleozid analóg. A tenofovir-dizoproxil *in vivo* tenofovirrál alakul, amely az adenzin-monofoszfát nukleozid monofoszfát (nukleotid) analógja. Mind az emtricitabin, mind pedig

a tenofovir specifikus hatást fejt ki a humán immundeficiencia vírusra (HIV-1 és HIV-2), valamint a hepatitis B vírusra (HBV).

Az emtricitabint és tenofovirt a sejt enzimek foszforilálják, amelynek során emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát keletkezik. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir a sejtben kombinálva teljes mértékben foszforilálódik. Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt, ami a DNS-lánc terminációjához vezet.

Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát az emlős DNS-polimerázok gyenge inhibitora, és mitokondriumokra kifejtett toxikus hatásuk sem *in vitro*, sem *in vivo* nem volt kimutatható.

In vitro antivirális hatás

Szinergista antivirális hatást figyeltek meg az emtricitabin és tenofovir együttes adásakor *in vitro*. Additív és szinergisztikus hatások jelentkeztek proteáz inhibitorok, valamint HIV reverz transzkriptáz nukleozid és nem-nukleozid analóg inhibitorainak kombinációs vizsgálata során.

Rezisztencia

In vitro: Rezisztencia jelent meg *in vitro* és egyes HIV-1 fertőzött betegekben az M184V/I mutáció kialakulása miatt emtricitabinra vagy a K65R mutáció kialakulása miatt tenofovirra. Az emtricitabin rezisztens M184V/I mutációt hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinnal szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, sztavudinra, tenofovirra és zidovudinra. A K65R mutáció az abakavirral vagy didanozinnal kezelt törzseknél is megjelenik, és az ezekkel a hatóanyagokkal valamint lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovirral szembeni érzékenység csökkenéséhez vezet. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeken, akiknél K65R mutációt hordozó HIV-1 jelent meg. Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami az abakavirral, emtricitabinnal, lamivudinnal és tenofovirral szemben csökkent érzékenységet eredményez. Az olyan betegek, akiknél három vagy több, az M41L vagy az L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó timidin analóggal összefüggésbe hozható HIV-1-mutáció (*thymidine analogue associated mutation, TAM*) jelent meg, csökkent érzékenységet mutattak a tenofovir-dizoproxillal szemben.

A HIV-1 in vivo kezelése: Egy nyílt, korábban antiretrovirálisan nem kezelt betegeken végzett, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934) a plazma HIV-1 izolátumok genotipizálását végezték valamennyi olyan betegnél, akiknél a virális terhelés a 48., 96. vagy 144. héten, vagy a kezelés korábbi felfüggesztésekor igazoltan > 400 kópia/ml HIV RNS volt. A 144. héten:

- Az M184V/I mutáció az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil/efavirenz-csoport betegeinél 19 vizsgált izolátumból 2 esetben (10,5%) alakult ki, a lamivudin/zidovudin/efavirenz-csoportban pedig 29 vizsgált izolátumból 10 esetben (34,5%, p-érték < 0,05, az emtricitabin+tenofovir-dizoproxil-csoport és a lamivudin/zidovudin-csoport valamennyi alanyát összehasonlító Fisher-féle egzakt próba).
- Egyetlen vizsgált vírus sem tartalmazta a K65R vagy a K70E mutációt.
- Genotípusos efavirenz-rezisztencia (elsősorban a K103N mutáció) az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil/efavirenz-csoportban 19 beteg közül 13-nak a vírusizolátumában (68%), az összehasonlító csoportban 29 beteg közül 21-nek a vírusizolátumában (72%) alakult ki.

In vivo – preexpozíciós profilaxis: Két klinikai vizsgálatban, az iPrEx és Partners PrEP vizsgálatban, amelyekben HIV-1-gyel nem fertőzött alanyok vettek részt, a plazmamintákat 4, olyan aminosav-szubsztitúciót (azaz K65R, K70E, M184V és M184I) expresszáló HIV-1-variáns irányában vizsgálták, amelyek a tenofovirrel vagy az emtricitabinnal szemben rezisztenciát okozhatnak. Az iPrEx klinikai vizsgálatban nem találtak K65R, K70E, M184V vagy M184I szubsztitúciót expresszáló HIV-1-variánsokat a szerokonverzió időpontjában azoknál az alanyoknál, akik a vizsgálatba való beválasztást követően váltak HIV-1-fertőzötté. Tíz vizsgálati alany közül, akiknél akut HIV-fertőzés zajlott a vizsgálatba való beválasztáskor, 3 alanyánál M184I és M184V mutációt találtak: az

emtricitabin/tenofovir-dizoproxil csoportban 2-ből 2, a placebocsoportban 8-ból 1 alany HIV vírusában.

A Partners PrEP klinikai vizsgálatban nem találtak K65R, K70E, M184V vagy M184I szubsztitúciót expresszálo HIV-1-variánsokat a szerokonverzió időpontjában azoknál az alanyoknál, akik a vizsgálat alatt váltak HIV-1-fertőzötté. Tizennégy vizsgálati alany közül, akiknél akut HIV-fertőzés zajlott a vizsgálatba való bevételekor, 2 alanytalálta K65R vagy M184V mutációt: K65R mutációt a 245 mg tenofovir-dizoproxil csoportban 5-ből 1 alany HIV vírusában, és M184V mutációt (amelyhez az emtricitabinnal szembeni rezisztencia társult) az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil csoportban 3-ból 1 alany HIV vírusában találtak.

Klinikai adatok

A HIV-1-fertőzés kezelése: Nyílt, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934) a korábban antiretrovirálisan nem kezelt, HIV-1 fertőzött felnőtt betegek vagy naponta egyszer emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt és efavirenzet (n = 255), vagy naponta kétszer a lamivudin és zidovudin állandó összetételű kombinációját és naponta egyszer efavirenzet (n = 254) kaptak. Az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportba tartozó betegek a 96. héttől a 144. hétig emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt és efavirenzet kaptak. A randomizált csoportok kezdeti medián plazma HIV-1 RNS-szintje (5,02 és 5,00 log₁₀ kópia/ml) és CD4 sejtszáma (233 és 241 sejt/mm³) hasonló volt. Ennek a klinikai vizsgálatnak az elsődleges hatásossági végpontja az igazoltan < 400 kópia/ml HIV-1 RNS virális terhelés elérése és fenntartása volt 48 héten keresztül. A 144 héten keresztül végzett másodlagos hatásossági analízisek között szerepelt a < 400 vagy < 50 kópia/ml HIV-1 RNS virális terhelésű betegek aránya és a CD4 sejtszám eltérése a kezdeti értéktől.

A 48 hetes elsődleges végpont adatok az emtricitabin, tenofovir-dizoproxil és efavirenz kombinációjának jobb antivirális hatásosságát mutatták a lamivudin és zidovudin állandó összetételű kombinációjával együtt adott efavirenzzel összehasonlítva (lásd 4. táblázat). A 144-hetes másodlagos végpont adatok szintén a 4. táblázatban láthatóak.

4. táblázat: A GS-01-934 számú, korábban antiretrovirálisan nem kezelt, HIV-1 fertőzött betegek kezelésére emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt és efavirenzet alkalmazó vizsgálat 48- és 144-hetes hatásossági adatai.

	GS-01-934 48-hetes kezelés		GS-01-934 144-hetes kezelés	
	Emtricitabin+ tenofovir-dizoproxil +efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtricitabin+ tenofovir-dizoproxil +efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz
HIV-1 RNS < 400 kópia/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-érték	0,002**		0,004**	
%-os különbség (95% CI)	11% (4% – 19%)		13% (4% – 22%)	
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-érték	0,021**		0,082**	
%-os különbség (95% CI)	9% (2% – 17%)		8% (-1% – 17%)	
A CD4 sejtszám (sejt/mm ³) átlagos eltérése a kezdeti értéktől	+190	+158	+312	+271

	GS-01-934 48-hetes kezelés	GS-01-934 144-hetes kezelés
p-érték	0,002 ^a	0,089 ^a
Különbség (95% CI)	32 (9 – 55)	41 (4 – 79)

* Az emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt és efavirenzet kapott csoportba tartozó betegek a 96. héttől a 144. hétig emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt és efavirenzet kaptak.

** A Cochran-Mantel-Haenszel teszten alapuló p-érték a kezdeti CD4 sejtszám szerint rétegezve
TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (a virológiai válaszreakció eltűnéséig eltelt idő)

^a: Van Elteren teszt

Egy randomizált klinikai vizsgálat (M02-418) során 190, korábban antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőttnek naponta egyszer emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt, és ezzel kombinálva naponta egyszer vagy kétszer lopinavirt/ritonavirt adtak. A 48. héten, a lopinavir/ritonavir kombinációval naponta egyszer vagy kétszer kezelt betegek 70%-ában, illetve 64%-ában a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml volt. Az átlagos eltérés a CD4 sejtszám kezdeti értékétől +185 sejt/mm³, illetve +196 sejt/mm³ volt.

HIV-vel és HBV-vel egyaránt fertőzött betegekkel kapcsolatos korlátozott klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális kombinált terápiában adott emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil a HBV DNS mennyiségének csökkenését is eredményezte (emtricitabin: 3 log₁₀ csökkenés, tenofovir-dizoproxil: 4-5 log₁₀ csökkenés) (lásd 4.4 pont).

Preexpoziációs profilaxis

Az iPrEx klinikai vizsgálatban (CO-US-104-0288) az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt és a placebót értékelték 2499 olyan, nem HIV-fertőzött férfinél (vagy transznemű nőnél), akik férfiakkal létesítettek nemi kapcsolatot, és akiket a HIV-fertőzés szempontjából magas kockázatúnak tekintettek. Az alanyokat 4237 személy-évig követték. A kiindulási jellemzőket az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: A CO-US-104-0288 (iPrEx) vizsgálat vizsgálati populációja

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabin/tenofovir- dizoproxil (n = 1251)
Életkor (év), átlag (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rassz, N (%)		
Fekete bőrű/afroamerikai	97 (8)	117 (9)
Fehér	208 (17)	223 (18)
Kevert/egyéb	878 (70)	849 (68)
Ázsiai	65 (5)	62 (5)
Hispán/latino etnikum, N (%)	906 (73)	900 (72)
Szexuális kockázati tényezők a szűréskor		
Partnerek száma az előző 12 hétben, átlag (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI az előző 12 hétben, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI HIV+ (vagy nem ismert státuszú) partnerrel az előző 6 hónapban, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Részvétel tranzakciós szexben az elmúlt 6 hónapban, N (%)	510 (41)	517 (41)
Ismerten HIV+ partner az elmúlt 6 hónapban, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syphilis szeroreaktivitás, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Szérum herpes simplex vírus 2-es típusú fertőzés, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Vizelet leukocytá-észteráz pozitivitás, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = unprotected receptive anal intercourse, védekezés nélküli, receptív analis közösülés

A HIV-szerokonverzió általános, illetve a legnagyobb arányú magas kockázati tényezővel (védekezés nélküli, receptív analis közösülés) jellemzett alcsoportban megfigyelt incidenciáját a 6. táblázat mutatja. Egy esetkontroll vizsgálatban a gyógyszer mérhető plazma-, illetve intracelluláris szintjének értékelése alapján a hatásosság erős korrelációt mutatott az adherenciával (7. táblázat).

6. táblázat: Hatásosság a CO-US-104-0288 (iPrEx) vizsgálatban

	Placebo	Emtricitabin/tenofovir-dizoproxil	P-érték ^{a,b}
mITT elemzés			
Szerokonverziók/N	83/1217	48/1224	0,002
Relatív kockázatsökkenés (95%-os KI) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI a szűrést megelőző 12 hétben, mITT elemzés			
Szerokonverziók/N	72/753	34/732	0,0349
Relatív kockázatsökkenés (95%-os KI) ^b	52% (28%, 68%)		

^a P-érték lograng próbával. Az URAI esetén a p-értékek a null-hipotézisre vonatkoznak, miszerint a hatásosság különbözött az alsóport rétegei (URAI, nincs URAI) között.

^b Relatív kockázatsökkenés az mITT-re számítva, a váratlan szerokonverzió alapján, vagyis amelyek a kiindulás után az első kezelés utáni vizitig (körülbelül 1 hónappal a vizsgálati készítmény utolsó kiadása után) következtek be.

7. táblázat: Hatásosság és adherencia a CO-US-104-0288 vizsgálatban (iPrEx, összehasonlító eset-kontroll elemzés)

Kohorsz	Gyógyszer mérhető	Gyógyszer nem mérhető	Relatív kockázatsökkenés (2 oldalú 95%-os KI) ^a
HIV-pozitív résztvevők	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
HIV-negatív, illesztett kontroll résztvevők	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Relatív kockázatsökkenés a kettős-vak kezelési szakaszban és a 8 hetes követési szakaszban észlelt, váratlan (kiindulás utáni) szerokonverzió alapján számítva. Csak az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil csoportba randomizált résztvevők mintáit vizsgálták a tenofovir dizoproxil -DP mérhető plazma- vagy intracelluláris szintje szempontjából.

A Partners PrEP klinikai vizsgálatban (CO-US-104-0380) az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil, a 245 mg tenofovir-dizoproxilt és a placebót értékelték 4758 olyan, nem HIV-fertőzött, kenyai és ugendai vizsgálati alanyánál, akiknek szerodiszcordáns heteroszexuális partnerkapcsolatuk volt. Az alanyokat 7830 személy-évig követték. A kiindulási jellemzőket a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat: A CO-US-104-0380 (Partners PrEP) vizsgálat vizsgálati populációja

	Placebo (n = 1584)	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 1584)	Emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (n = 1579)
Életkor (év), medián (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Nem, N (%)			
Férfi	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Nő	621 (39)	598 (38)	566 (36)
A párok fő jellemzői, N (%) vagy medián (Q1, Q3)			
A vizsgálati partner házastársa	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
A vizsgálati partnerrel eltöltött évek száma	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Évek száma, amióta tud a diszkordáns státuszról	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

A HIV-szerokonverzió incidenciáját a 9. táblázat mutatja. A HIV-1 szerokonverzió aránya férfiaknál 0,24/100 személy-év emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-expozíció volt, nőknél pedig a HIV-1 szerokonverzió aránya 0,95/100 személy-év emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-expozíció volt. A hatásosság erősen korrelált az adherenciával, amelyet a mérhető plazma- vagy intracelluláris gyógyszer-szintek alapján értékelték, és nagyobb volt azon alvizsgálati résztvevők között, akik az adherenciáról aktív tanácsadásban részesültek, ahogy az a 10. táblázatban látható.

9. táblázat: Hatásosság a CO-US-104-0380 (Partners PrEP) vizsgálatban

	Placebo	Tenofovir-dizoproxil 245 mg	Emtricitabin/tenofovir- dizoproxil
Szerokonverziók/N^a	52/1578	17/1579	13/1576
Incidencia/100 személy-év (95%-os KI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relatív kockázatsökkenés (95%-os KI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^a Relatív kockázatsökkenés az mITT kohorszban a váratlan (kiindulás utáni) szerokonverzió alapján számítva. Az aktív vizsgálati csoportokat placebo csoporttal hasonlították össze.

10. táblázat: Hatásosság és adherencia a CO-US-104-0380 (Partners PrEP) vizsgálatban

Vizsgálati készítmény mennyiségi meghatározása	Mérhető tenofovirsztű minták száma/összes minta (%)		Kockázatbecslés a HIV-1-gyel szembeni védelemre vonatkozóan: Mérhető, illetve nem mérhető tenofovir	
	Eset	Kohorsz	Relatív kockázatsökkenés (95%-os KI)	p-érték
FTC/ tenofovir- dizoproxil csoport ^a	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
tenofovir-dizoproxil csoport ^a	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Adherencia- alvizsgálat	Adherencia-alvizsgálat résztvevői ^b		Relatív kockázatsökkenés (95%-os KI)	p-érték
	Placebó	Tenofovir-dizoproxil 245 mg + emtricitabin/tenofovir- dizoproxil		
Szerokonverziók/N ^b	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a „Eset” = HIV-szerokonverziót mutató személy, „kohorsz” = 100 random módon kiválasztott alany mind a 245 mg tenofovir-dizoproxil, mind az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil csoportból. Csak a 245 mg tenofovir-dizoproxil vagy az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil csoportba randomizált alanyok mintáit értékelték esetként vagy kohorszként a tenofovir mérhető plazmaszintjei szempontjából.

^b Az alvizsgálat résztvevőinél aktívan monitorozták az adherenciát, pl. nem egyeztetett otthoni vizitekre és tablettaszámolásra került sor, és tanácsadásban részesültek a vizsgálati kezeléssel való együttműködés javítása érdekében.

Gyermekek és serdülők

A emtricitabine/tenofovir dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

HIV-1 fertőzés kezelése pediátriai betegeknél

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil HIV-1 fertőzött pediátriai betegeken való alkalmazására vonatkozóan.

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil klinikai hatásosságát és biztonságosságát emtricitabin és tenofovir-dizoproxil egyetlen szerként való adását magukba foglaló vizsgálatokból állapították meg.

Emtricitabin adását magukba foglaló vizsgálatok

A 4 hónaposnál idősebb csecsemőknél és gyermekeknél az emtricitabinnal kezelt betegek többsége elérte vagy megtartotta a plazma HIV-1 RNS szuppresszióját 48 héten keresztül (89% ért el ≤ 400 kópia/ml értéket, illetve 77% ért el ≤ 50 kópia/ml értéket).

Tenofovir-dizoproxil adását magukba foglaló vizsgálatok

A GS-US-104-0321 randomizált vizsgálatban 87, HIV-1 fertőzött, előzőleg kezelésben részesült, 12 és < 18 éves kor közötti beteget kezeltek 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxillal (n = 45) vagy

placebóval (n = 42), egy optimalizált alapkezeléssel kombinálva. A vizsgálat korlátai miatt a HIV-1 RNS plazmakoncentrációja alapján nem igazolták a tenofovir-dizoproxil előnyét a placebóval szemben a 24. héten. Ugyanakkor a felnőttekkel kapcsolatos adatok extrapolálása és az összehasonlító farmakokinetikai adatok alapján előnyre számítanak a serdülők populációjában (lásd 5.2 pont).

A tenofovir-dizoproxilt vagy placebót kapó betegek esetében a kiindulási, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték $-1,004$, illetve $-0,809$ volt, és a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték $-0,866$, illetve $-0,584$ volt. A 48. héten (a kettős-vak fázis végén) észlelt változások átlaga a tenofovir-dizoproxilt, illetve placebót kapó csoportokban az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke esetén $-0,215$, illetve $-0,165$ volt, a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték esetében $-0,254$, illetve $-0,179$ volt. A BMD-növekedés átlagos mértéke kisebb volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, mint a placebocsoportban. A 48. héten az ágyéki gerinc jelentős BMD vesztesége ($> 4\%$ -os csökkenésként meghatározva) volt kimutatható a tenofovir-dizoproxil-csoport hat serdülőkorú betegénél, illetve a placebocsoport egy serdülőkorú betegénél. A tenofovir-dizoproxil-kezelést 96 hétig kapó 28 beteg esetében a BMD Z pontérték csökkenése $-0,341$ volt az ágyéki gerinc, és $-0,458$ a teljes testre számított érték esetében.

A GS-US-104-0352 vizsgálatban 97, korábban már kezelt, 2 – <12 éves, sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezeléssel stabil virológiai szuppresszióban lévő beteget randomizáltak a sztavudin, illetve zidovudin tenofovir-dizoproxilra (n = 48) történő lecserélésére vagy az eredeti kezelés folytatására (n = 49), 48 héten át. A 48. héten a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport betegeinek 83%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 92%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml. A 48. héten a < 400 kópia/ml-es értéket megőrző betegek arányában tapasztalható különbséget főleg az befolyásolta, hogy a tenofovir-dizoproxillal kezelt betegek csoportjában magasabb volt a kezelést megszakítók száma. A hiányzó adatokat figyelmen kívül hagyva a 48. héten a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoport betegeinek 91%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 94%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml.

Pediátriai betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. A tenofovir-dizoproxillal, illetve sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt betegeknél a kiinduláskori, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték $-1,034$ illetve $-0,498$, míg a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték $-0,471$, illetve $-0,386$ volt. A 48. héten (a randomizált fázis vége) észlelt átlagos változás az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke tekintetében $0,032$ volt a tenofovir-dizoproxil, és $0,087$ a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében, a teljes testre számított BMD Z pontértéke tekintetében pedig $-0,184$ volt a tenofovir-dizoproxil-fumarát- és $-0,027$ a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében. Az ágyéki gerinc csontállomány-növekedésének átlagos üteme a 48. héten vizsgálva hasonló volt a tenofovir-dizoproxillal, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportokban. A teljes test csontállomány-növekedése alacsonyabb volt a tenofovir-dizoproxillal kezelt csoportban a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportban észlelthez képest. A 48. héten egy tenofovir-dizoproxillal kezelt betegnél az ágyéki gerinc BMD-értékének jelentős (4% -ot meghaladó) csökkenését észlelték, míg a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt vizsgálati alanyok között nem fordult elő ilyen. A 96 hétig tenofovir-dizoproxillal kezelt 64 betegnél a BMD Z pontérték $-0,012$ -del csökkent az ágyéki gerinc, és $-0,338$ -del a teljes test vonatkozásában. A BMD Z pontértékeket nem korrigálták a testmagasságra és testtömegre.

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálatban, 89 tenofovir-dizoproxilt kapott pediátriai betegből 8 ($9,0\%$) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél ($5,6\%$) a proximális renális tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést (a tenofovir-dizoproxillal kapcsolatos medián expozíció 331 hét volt).

Preexpozíciós profilaxis pediátriai betegeknél

A preexpozíciós profilaxisra alkalmazott emtricitabine/tenofovir-dizoproxil hatásossága és biztonságossága a napi adagolást betartó serdülőknél várhatóan hasonló, mint az azonos adherenciájú felnőtteknél. A preexpozíciós profilaxisra alkalmazott emtricitabine/tenofovir-dizoproxil hosszú távú alkalmazásának lehetséges vese- és csonthatásai serdülőknél bizonytalanok (lásd 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil fix kombinációs filmtabletta biológiai egyenértékűségét egy 200 mg-os emtricitabin keménykapszulával és egy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtablettával egészséges egyéneknek éhgyomorra adott egyszeri dózis vizsgálata támasztja alá. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt orálisan alkalmazva egészséges személyekben az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil gyorsan felszívódik és a tenofovir-dizoproxil tenofovírrá alakul. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil éhgyomorra történő bevétele után, az emtricitabin és a tenofovir szérumkoncentrációja 0,5-3 órán belül éri el a maximális szintet. Ha az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt étellel együtt vették be, az éhgyomorra történő beadáshoz képest a maximális tenofovir-koncentráció körülbelül háromnegyed órával később állt be, és a tenofovir AUC 35%-kal, a C_{max} értéke 15%-kal nőtt, ha az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt zsírban gazdag vagy könnyű ételekkel együtt vették be. A tenofovir legkedvezőbb felszívódásának érdekében javasolt az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt leginkább étkezés közben bevenni.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően az emtricitabin eloszlási volumene körülbelül 1,4 l/kg, míg a tenofoviré 800 ml/kg volt. Az emtricitabin vagy a tenofovir-dizoproxil orális alkalmazását követően az emtricitabin és tenofovir nagymértékben eloszlik a szervezetben. *In vitro* körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez 4% alatt van és a 0,02-200 µg/ml-es intervallumban nem függ a koncentrációtól. *In vitro* körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumfehérjékhez a tenofovirkoncentráció 0,01-25 µg/ml-es tartományában kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%.

Biotranszformáció

Az emtricitabin metabolizmusa kis mértékű. Az emtricitabin biotranszformációja során a tiol csoport oxidálódik és 3'-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis körülbelül 9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis körülbelül 4%-a). *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem szubsztrátja a CYP450 enzimeknek. Sem az emtricitabin, sem pedig a tenofovir nem gátolja a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP450 izoformák bármelyike által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. Az emtricitabin a glükuronidációért felelős enzimet, az uridin-5'-difoszfoglükuronil transzferázt sem gátolja.

Elimináció

Az emtricitabin elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A vizeletben (körülbelül 86%), valamint a székletben (körülbelül 14%) a teljes dózis kimutatható. A vizeletben az emtricitabin dózis 13%-át három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance-e átlagban 307 ml/perc volt. Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs féleletideje körülbelül 10 óra.

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. A tenofovir látszólagos clearance átlagosan 307 ml/perc volt. A renális clearance-et körülbelül 210 ml/perc-re becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében. Orális alkalmazás esetén a tenofovir eliminációs féleletideje körülbelül 12-18 óra.

Idősek

Időseken (65 év felett) nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat emtricitabinnal és tenofovírral (tenofovir-dizoproxil formájában alkalmazva).

Nem

Az emtricitabin és a tenofovir farmakokinetikája női és férfi betegeknél hasonló.

Etnikai csoport

Etnikai különbségen alapuló, klinikailag jelentős farmakokinetikai eltérést nem mutattak ki az emtricitabin esetén. A tenofovir (tenofovir-dizoproxilformájában alkalmazva) farmakokinetikáját specifikusan nem vizsgálták különböző etnikai csoportokon.

Gyermekek

Gyermekeknél és (18 évnél fiatalabb) serdülőknél az emtricitabin/tenofovir-dizoproxillal nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. A tenofovir dinamikus egyensúlyi állapotban vizsgált farmakokinetikai paramétereit 8 HIV-1 fertőzött, ≥ 35 kg testtömegű serdülő betegnél (életkoruk $12 - < 18$ év), valamint 23 HIV-1 fertőzött, $2 - < 12$ éves gyermeknél vizsgálták. A *per os* naponta 245 mg tenofovir-dizoproxil vagy 6,5 mg/testtömeg-kg, de legfeljebb 245 mg tenofovir-dizoproxil kezelésben részesülő gyermek betegeknél az elért tenofovir-expozíció hasonló volt a naponta egyszer 245 mg tenofovir-dizoproxil kezelésben részesülő felnőtteknél elért expozícióhoz. A 2 évnél fiatalabb gyermekeknél a tenofovir-disoproxillal nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. Az emtricitabin farmakokinetikája csecsemők, gyermekek és serdülők esetében (4 hónap és 18 év közötti) általában hasonló a felnőtt populációnál tapasztaltnak.

Az alapján, hogy az emtricitabin és a tenofovir expozíciója HIV-1 fertőzött serdülőknél és felnőtteknél hasonló, valamint hogy az emtricitabin és a tenofovir expozíciója HIV-1 fertőzött és nem fertőzött felnőtteknél hasonló, az emtricitabin és a tenofovir (tenofovir-dizoproxil formájában alkalmazva) farmakokinetikája HIV-1 fertőzött és nem fertőzött serdülők esetén várhatóan hasonló.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a különálló emtricitabin és a tenofovir készítmények együttes alkalmazását vagy egy fix dózisú kombináció alkalmazását illetően korlátozott farmakokinetikai adat áll rendelkezésre. A farmakokinetikai tulajdonságokat különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV-fertőzött alanyok esetében főként 200 mg-os emtricitabin vagy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri dózisait követően határozták meg. A vesekárosodás mértékét a kreatinin-clearance (CrCl) alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: $\text{CrCl} > 80$ ml/perc; enyhe vesekárosodás: $\text{CrCl} = 50-79$ ml/perc; közepes mértékű vesekárosodás: $\text{CrCl} = 30-49$ ml/perc; súlyos vesekárosodás: $\text{CrCl} = 10-29$ ml/perc).

Az átlagos emtricitabin-expozíció (% szórástényező) a normális vesefunkcióval rendelkező alanyoknál mért 12 (25%) $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ -ről az enyhe vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 20 (6%) $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ -re, közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 25 (23%) $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 34 (6%) $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ -re emelkedett. Az átlagos tenofovir-expozíció (% szórástényező) a normális vesefunkcióval rendelkező alanyoknál mért 2185 (12%) $\text{ng}\times\text{óra}/\text{ml}$ -ről az enyhe vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) $\text{ng}\times\text{óra}/\text{ml}$ -re, közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 6009 (42%) $\text{ng}\times\text{óra}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) $\text{ng}\times\text{óra}/\text{ml}$ -re emelkedett.

A normális vesefunkcióval rendelkező betegekhez viszonyítva az enyhe vesekárosodásban szenvedő, HIV-1 fertőzött betegek esetében az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil dózis-intervallumának növelése várhatóan a maximális plazmakoncentráció emelkedéséhez és a $C_{\min}$ -szint csökkenéséhez vezet. A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) és hemodialízisre szoruló alanyok esetében a gyógyszerexpozíció jelentős növekedését jelezték a dialízisek között, 72 óra alatt az emtricitabin expozíció 53 (19%) $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ -re, valamint 48 óra alatt a tenofovir expozíció 42 857 (29%) $\text{ng}\times\text{óra}/\text{ml}$ -re emelkedett.

Egy kisebb klinikai vizsgálatban az együttesen adott tenofovir-dizoproxil és emtricitabin biztonságosságát, antivirális hatását és farmakokinetikáját értékelték HIV-fertőzött, vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. A betegek azon alcsoportjában, ahol a kreatinin-clearance kiindulási szintje 50 és 60 ml/perc között volt, és amelyet napi egyszeri dózissal kezeltek, 2-4-szeresére növekedett a tenofovir-expozíció és romlott a vesefunkció.

Az emtricitabin és a tenofovir (tenofovir-dizoproxil formájában alkalmazva) farmakokinetikáját nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő gyermekkorú betegeknél. Nincs adat a dózissal vonatkozó javaslatok megtételéhez (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil farmakokinetikáját nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő alanyoknál.

Az emtricitabin farmakokinetikáját eddig nem vizsgálták nem HBV-fertőzött, de különböző mértékű májelégtelenségben szenvedő személyeknél. Az emtricitabin farmakokinetikája a HBV-fertőzöttekben általában hasonló volt az egészséges személyek, illetve a HIV-fertőzött alanyok esetében tapasztaltakhoz.

Nem HIV-fertőzött, a Child-Pugh-Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő alanyoknál egyszeri 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxilt alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg lényegesen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a dózis módosítására. Az átlagos (% szórástényező) tenofovir C_{max} értéke az egészséges személyeknél mért 223 (34,8%) ng/ml-rel szemben a közepes mértékű májkárosodásban szenvedőknél 289 (46,0%) ng/ml, súlyos májkárosodásban szenvedőknél 305 (24,8%) ng/ml volt, míg az $AUC_{0-\infty}$ értéke az egészséges személyeknél mért 2050 (50,8%) ng×óra/ml-rel szemben a közepes mértékű májkárosodásban szenvedő alanyoknál 2310 (43,5%) ng×óra/ml, súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál 2740 (44,0%) ng×óra/ml volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Emtricitabin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Tenofovir-dizoproxil

A tenofovir-dizoproxillal végzett nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során, amelyeket humán klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak, a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérumszulfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmokban) és csökkent BMD (patkányokban és kutyákban) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának ≥ 5 -szörösénél jelentkezett. A csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegeknél észlelt expozíció ≥ 40 -szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egyik törzs esetében, és enyhén pozitív

eredményeket mutattak a patkány primer hepatocitákon végzett UDS- (*unscheduled DNA synthesis*) teszt során. Azonban negatívnak bizonyult egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében extrém magas dózis mellett. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, egy perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kombinációja

Az egy hónapig vagy annál kevesebb ideig tartó genotoxicitási vizsgálatok és ismételt dózistoxicitási vizsgálatok szerint a két vegyület kombinációja nem jár a toxikológiai hatások súlyosbodásával a két vegyület külön-külön történő alkalmazásához viszonyítva.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz
Alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz
Vörös vas-oxid (E172)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát
Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Triacetin
Brilliantkék FCF alumíniumlakk (E133)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Tartályos kiserelés

A felbontás után 90 napon belül felhasználandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE tartály fehér, átlátszatlan polipropilén csavaros kupakkal vagy fehér, átlátszatlan gyermekbiztonsági záras polipropilén kupakkal, indukciós forrasztású alumínium fóliával és nedvességmegkötővel. A csomagolás 30 db vagy 90 db filmtablettát vagy gyűjtőcsomagolásban 90 db filmtablettát tartalmaz (3 db 30-as kiszerelés összecsomagolva).

Hidegen préselt buborékcsomagolás egyik oldalán beágyazott nedvszívó réteggel, a másik oldalán kemény, temperált alumíniumfóliával laminálva.

A csomagolás 30 db filmtablettát és adagonként perforált buborékcsomagolás, amely 30×1 , 90×1 , 100×1 db filmtablettát tartalmaz.

Hidegen préselt buborékcsomagolás (OPA/Alumínium foil/PVC) egyik oldalán, a másik oldalán kemény, temperált alumíniumfóliával laminálva.

A csomagolás 30 db filmtablettát és adagonként perforált buborékcsomagolás, amely 30×1 , 90×1 db filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. december 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. szeptember 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-t PrEP indikációként felnőtteknek vagy serdülőknek várhatóan felírni/alkalmazni szándékozó minden orvost ellát egy orvosoknak szóló oktatási csomaggal, amely tartalmazza az Alkalmazási előírást, valamint egy megfelelő oktatási füzetet, az alábbiakban részletezettek szerint:

- PrEP oktatási füzet a felíró orvosok számára a következő címmel: „Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanra vonatkozó, szakorvosoknak szóló fontos biztonsági információk preexpozíciós profilaxis (PrEP) indikáció esetén”
- PrEP ellenőrzőlista a szakorvosok számára
- PrEP oktatási füzet a kockázatnak kitett személy számára a következő címmel: „Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylannal kapcsolatos fontos információk a humán immundeficiencia vírussal (HIV) való fertőződés kockázatának csökkentésére”
- PrEP emlékeztető kártya

PrEP oktatási füzet a szakorvosok számára:

- A PrEP céljából alkalmazott Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanra vonatkozó legfontosabb biztonságossági információk – emlékeztető
- A HIV-1-fertőzés szempontjából magas kockázatnak kitett személyek azonosítását segítő tényezők – emlékeztető
- A fel nem ismert HIV-1-fertőzésben szenvedő egyéneknél fennálló HIV-1-gyógyszerrezisztencia kifejlődésének kockázata – emlékeztető
- Az adherenciával, HIV-tesztekkel, vese-, csont- és HBV-státusszal kapcsolatos információkat tartalmaz.

PrEP ellenőrzőlista a szakorvosok számára:

- Az első viziten és az utánkövetés során végzendő vizsgálatok/tanácsadás – emlékeztetők.

PrEP oktatási füzet a kockázatnak kitett személy számára (az orvos biztosítja a betegnek):

- Tudnivalók a beteg számára az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése előtt és alatt a HIV-fertőződés kockázatának csökkentése érdekében – emlékeztetők
- Az ajánlott adagolási rend szigorú betartásának fontossága – emlékeztető
- Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedésére vonatkozó információkat tartalmaz
- A lehetséges mellékhatásokra vonatkozó információkat tartalmaz
- Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tárolására vonatkozó információkat tartalmaz.

PrEP emlékeztető kártya a kockázatnak kitett személy számára (az orvos biztosítja a betegnek):

- Emlékeztető, hogy követnie kell az adagolási sémát
- Emlékeztető, hogy meg kell jelennie az ütemezett klinikai viziteken.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (BUBORÉKCSOMAGOLÁS ÉS TARTÁLY) TARTÁLYCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmdoboz
emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt (maleát formájában) tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz.

Tartályos készítés

30 filmdoboz

90 filmdoboz

Buborékcsoomagolásos készítés

30 db filmdoboz

30 × 1 db filmdoboz (adagként perforált buborékcsoomagolás)

90°×1 db filmdoboz (adagként perforált buborékcsoomagolás)

100°×1 db filmdoboz (adagként perforált buborékcsoomagolás)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

<csak a dobozon>

Felbontás dátuma:

Tartályos kiszerelés: A felbontást követően 90 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Kizárólag a külső dobozon jelenik meg]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmtabletta

emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt (maleát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 90 (3, egyenként 30 db filmtablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A felbontást követően 90 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1133/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS BELSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmtabletta

emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt (maleát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

<csak a dobozon>

Felbontás dátuma:

A felbontást követően 90 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1133/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg **film**tabletta
emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Szájon át történő alkalmazásra

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmtabletta emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan két hatóanyagot, *emtricitabint* és *tenofovir-dizoproxilt* tartalmaz. Mindkét hatóanyag vírusellenes (*antiretrovirális*) gyógyszer, melyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak. Az emtricitabin egy *nukleozid reverz transzkriptáz-gátló*, a tenofovir pedig egy *nukleotid reverz transzkriptáz-gátló*, azonban mindkét hatóanyag általánosan NRTI-ként ismert, és gátolják az egyik enzim (a reverz transzkriptáz) normális működését, ami elengedhetetlen a vírus szaporodásához.

- **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan az emberi immunhiányt okozó vírus 1-es típusával (HIV-1) bekövetkezett fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer.**
- **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan olyan 12–18 éves, legalább 35 kg testtömegű serdülőkorú betegeknél is használatos HIV kezelésére, akiknél a korábban alkalmazott HIV-gyógyszerek már nem hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.**
 - A HIV-fertőzés kezelésére az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant mindig más gyógyszerekkel kombinálva kell szedni.
 - Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan az ugyanolyan adagban, külön-külön alkalmazott emtricitabin és tenofovir-dizoproxil helyett alkalmazható.

Ezzel a gyógyszerrel a HIV-fertőzés nem gyógyítható meg. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése mellett is kialakulhatnak Önél a HIV-fertőzéshez társuló fertőzések és egyéb betegségek.

- **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a HIV-1-gyel való fertőződés kockázatának csökkentésére is alkalmazható felnőtteknél, valamint legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb, és legalább 35 kg testtömegű serdülőknél, naponta történő szedéssel, biztonságos szexszel együtt:**
A HIV-fertőzés elleni óvintézkedések felsorolását lásd a 2. pontban.

2. Tudnivalók az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése előtt

Ne szedje az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant a HIV kezelésére vagy a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentésére, ha allergiás az emtricitabinra, a tenofovirra, a tenofovir-disoproxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

→ **Ha ez vonatkozik Önre, azonnal keresse fel kezelőorvosát.**

Mielőtt elkezdené szedni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében:

Ez a gyógyszer csak akkor tudja csökkenteni a HIV-vel való fertőződés kockázatát, ha Ön még nem fertőződött meg a vírussal.

- **Ezt a gyógyszert csak akkor kezdheti el szedni a HIV-fertőződés kockázatának csökkentésére, ha Ön HIV-negatív.** A HIV-fertőzés kizárására tesztet kell végeztetnie. A kockázat csökkentése érdekében csak akkor szedje ezt a gyógyszert, ha Ön igazoltan HIV-negatív. A HIV-fertőzött személyeknek más gyógyszerekkel együtt kell szedniük ezt a gyógyszert.
- **A nemrégiben kialakult fertőzést sok HIV-teszt nem mutatja ki.** Ha influenzaszerű tüneteket észlel, az arra utalhat, hogy nemrégiben HIV-fertőzést kapott. A HIV-fertőzés tünetei az alábbiak lehetnek:
 - fáradtság
 - láz
 - ízületi vagy izomfájdalom
 - fejfájás
 - hányás vagy hasmenés
 - kiütés
 - éjszakai verejtékezés
 - megnagyobbodott nyirokcsomók a nyakon vagy a lágyékhajlatban→ **Az influenzaszerű tünetekről számoljon be kezelőorvosának,** akár az e gyógyszerrel történő kezelés megkezdését megelőző hónapban, akár a kezelés alatt észleli azokat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Amíg az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentésére szedi:

- Vegye be minden nap ezt a gyógyszert **a kockázat csökkentése érdekében, ne csak akkor, amikor Ön szerint fennáll a HIV-vel való fertőződés kockázata.** Ne hagyja ki az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan egyetlen adagját sem, és ne hagyja abba a szedését. A kimaradt adagok növelhetik a HIV-vel való fertőződés kockázatát.
- Végeztesse rendszeresen HIV-tesztet.
- Ha úgy véli, hogy HIV-fertőzést kapott, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Orvosa további tesztet kérhet annak igazolására, hogy Ön továbbra is HIV-negatív.
- **Önmagában az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése nem feltétlenül akadályozza meg, hogy HIV-fertőzést kapjon.**
 - Mindig törekedjen a biztonságos szexre! Használjon óvszert az ondóval, a hüvelyváladékkal és a vérrel való érintkezés csökkentése érdekében.
 - Ne ossza meg másokkal olyan személyes tárgyait, amelyek felületén vér vagy testnedv lehet, például a fogkefét és a borotvapengét.

- Ne osszon meg másokkal és ne használjon újra tűket és más injekciós vagy gyógyszerbeadáshoz szükséges eszközöket.
- Végeztesen vizsgálatokat más, nemi úton terjedő fertőző betegségek, például a szifilisz és a kankó kimutatására is. E fertőzések mellett könnyebben kaphat HIV-fertőzést.

Ha további kérdései vannak a HIV-fertőzés megelőzéséről vagy a HIV másoknak való átadásáról, akkor forduljon kezelőorvosához.

Amíg az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant a HIV kezelésére, vagy a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentésére szedi:

- **Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil hatással lehet a veseműködésére.** A kezelés előtt és alatt kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének ellenőrzése céljából. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban vesebetegségben szenvedett, illetve ha a vizsgálatok vese-rendellenességre utaltak. Ez a gyógyszer nem adható olyan serdülőkorú betegeknek, akik vesebetegségben szenvednek. Amennyiben veseproblémái vannak, kezelőorvosa javasolhatja, hogy hagyja abba az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szedését, vagy ha Ön már HIV-fertőzött, szedje ritkábban az emtricitabin/tenofovir-dizoproxilt. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szedése nem javasolt súlyos vesebetegség vagy művesekezelés esetén.
- **Beszéljen kezelőorvosával, ha csontritkulásban (oszteoporózis) szenved, anamnézisében csonttörés szerepel vagy csontrendszeri problémái vannak.**

A **csontrendszeri problémák** (amelyek tartós vagy romló csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést eredményeznek) a vesecsatornácska-sejtek károsodásának következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél csontfájdalom lép fel vagy csonttörést szenved.

A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a betegek HIV-fertőzését felerősített hatású proteáz-gátlóval együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxillal kezelték HIV-fertőzés kapcsán.

Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú egészségére és a csonttörés jövőbeli kockázatára gyakorolt hatásai felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél bizonytalanok.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben, például májgyulladásban (hepatitiszben) szenvedett.** HIV-fertőzött, vírusellenes (antiretrovirális) gyógyszerekkel kezelt májbetegségben szenvedő (például hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzött) betegeknél nagyobb a kockázata a súlyos és esetleg halálos kimenetelű szövődményeknek. Ha Ön hepatitisz B vagy C fertőzött, kezelőorvosa körültekintően határozza meg, melyik az Ön számára legjobb kezelési mód.
- **Tudja meg, hogy van-e hepatitisz B vírus (HBV) fertőzése,** mielőtt elkezdi szedni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant. Ha HBV-fertőzése van, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítását követően nagy a kockázata a májproblémák kialakulásának, függetlenül attól, hogy van-e HIV-fertőzése is, vagy sem. Fontos, hogy ne hagyja abba az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szedését anélkül, hogy ezt megbeszélne a kezelőorvosával: lásd 3. pont, *Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedését.*
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha már elmúlt 65 éves.** Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeknél.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön laktózérzékeny** (lásd lejjebb *Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan laktózt tartalmaz című bekezdést*).

Gyermekek és serdülők

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nem alkalmazható 12 éves kor alatti gyermekek esetén.

Egyéb gyógyszerek és az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Ne szedje az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant, ha már más olyan gyógyszereket szed, melyek tartalmazzák ennek a gyógyszernek az összetevőit (emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt), vagy bármilyen más, olyan vírusellenes gyógyszert, ami tenofovir-alafenamidet, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaz.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedése más gyógyszerekkel, amelyek vesekárosodást okozhatnak: különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek káros hatással lehetnek a veséjére, például:

- aminoglikozidok (bakteriális fertőzés ellen)
- amfotericin B (gombás fertőzés ellen)
- foszkarnet (vírusos fertőzés ellen)
- ganciklovir (vírusos fertőzés ellen)
- pentamidin (fertőzések ellen)
- vankomicin (bakteriális fertőzés ellen)
- interleukin-2 (rák kezelésére)
- cidofovir (vírusos fertőzés ellen)
- nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére)

Ha más vírusellenes gyógyszert, úgynevezett proteáz inhibitor is szed a HIV kezelésére, kezelőorvosa több vérvizsgálatot rendelhet el veseműködésének gyakoribb ellenőrzése céljából.

Fontos, hogy szintén tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpatasvir vagy szofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hatóanyagú gyógyszert kap hepatitisz C vírusfertőzés kezelésére.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan együttes szedése didanozint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel (a HIV-fertőzés kezelésére): Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és más, didanozint tartalmazó vírusellenes gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir-dizoproxilt és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túl sok tejsav a vérben) – mely néha halálos kimenetelű – számoltak be. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy Ön kezelhető-e tenofovir és didanozin kombinációjával.

→ **Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát**, ha ilyen gyógyszereket szed. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan egyidejű bevétele étellel és itallal

- Hacsak lehet, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant étkezés közben kell bevenni.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhessége ideje alatt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését.

Azoknál a gyermekeknél, akiknek édesanyjuk a terhesség ideje alatt NRTI-ket szedett, a HIV-fertőzés elleni védelemmel járó előnyök jelentősebbek, mint a mellékhatások kockázata.

- **Ne szoptasson az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-kezelés ideje alatt.** Ezt azért szükséges betartani, mert ennek a gyógyszernek a hatóanyaga átjut az emberi anyatejbe.
- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az emtricitabin/tenofovir-disoproxil szédülést okozhat. Amennyiben a készítmény alkalmazása során szédül, **tilos gépjárművet vezetnie** és gépekkel munkát végeznie.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant?

- **A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.** Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ajánlott adagja a HIV kezelésére:

- **Felnőtteknél:** napi 1 tabletta. Hacsak lehet, a gyógyszert étkezés közben kell bevenni.
- **12 és 18 év közötti, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél:** napi 1 tabletta, amelyet lehetőség szerint étkezés közben kell bevenni.

A HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ajánlott adagja:

- **Felnőtteknél:** napi 1 tabletta, amelyet lehetőség szerint étkezés közben kell bevenni.
- **12 és 18 év közötti, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél:** napi 1 tabletta, amelyet lehetőség szerint étkezés közben kell bevenni.

Ha nehezen nyel, egy kanál hegyével szétörtheti a tablettát. Utána a port keverje össze körülbelül 100 ml (fél pohár) vízzel, narancslével vagy szőlőlével, és azonnal igya meg.

- **Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot vegye be.** Így biztosítható gyógyszerének teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni rezisztencia kialakulásának veszélye. Az adagot csak kezelőorvosa utasítására változtassa meg.
- **Ha Önt HIV-fertőzés miatt kezelik,** kezelőorvosa más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt írja fel az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant. Kérjük, olvassa el a többi antiretrovirális gyógyszer betegtájékoztatójában, hogyan kell szedni azokat a gyógyszereket.
- **Ha Ön felnőtt, és a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében szedi ezt a gyógyszert,** akkor minden nap vegye be a gyógyszert, ne csak akkor, amikor úgy gondolja, hogy HIV-fertőzés kockázatának volt kitéve.

Ha kérdései vannak a HIV-fertőzés megelőzéséről, vagy a HIV másoknak való átadásának megelőzéséről, akkor forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiségű Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant vett be, forduljon tanácsért kezelőorvosához, vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya vagy doboza, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha kihagy egy adagot

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan adagot sem.

- **Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szokásos bevételi időpontjától számított 12 órán belül észreveszi**, hogy kihagyott egy adagot, akkor vegye be a tablettát minél hamarabb, lehetőleg étkezés közben. Majd vegye be a következő adagot a szokásos időpontban.
- **Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szokásos bevételi időpontja után 12 órával vagy később veszi észre**, akkor ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot, lehetőleg étkezés közben.

Amennyiben hányt az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bevétele után számított egy órán belül, vegyen be egy másik tablettát. Nem kell bevennie másik tablettát, ha több mint egy órával a készítmény bevétele után lett rosszul.

Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedését

- **Ha HIV-fertőzés kezelésére szedi az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant**, a kezelés megszakítása csökkentheti a kezelőorvosa által javasolt HIV-ellenes kezelés hatásosságát.
- **Ha a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében szedi az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant**, ne hagyja abba a gyógyszer szedését, és ne hagyjon ki egyetlen adagot sem. A gyógyszer szedésének abbahagyása vagy az adagok kimaradása növelheti a HIV-vel való fertőződés kockázatát.
 - ➔ **Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.**
- **Amennyiben hepatitisz B-fertőzése van**, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan-kezelést anélkül, hogy először tájékoztatná kezelőorvosát. A kezelés befejezése után akár hónapokig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Néhány, előrehaladott májbetegségben vagy májsugorodásban szenvedő beteg esetén nem javasolt a kezelés megszakítása, mert ez a májgyulladás (hepatitisz) súlyosbodásához vezethet, ami akár életveszélyes is lehet.
 - ➔ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát** az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlelt, ha ezek a tünetek a hepatitisz B tüneteire emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások:

- **Tejsavas acidózis** (túlzott mennyiségű tejsav a vérben), egy ritka, de potenciálisan életveszélyes mellékhatás. Tejsavas acidózis gyakrabban fordul elő nőknél, különösen túlsúly esetén, valamint májbetegségben szenvedő embereknél. A tejsavas acidózis jelei az alábbiak lehetnek:
 - mély és gyors légzés
 - álmoság
 - hányinger, hányás
 - hasfájás
- **Ha úgy gondolja, hogy tejsavas acidózisa van, azonnal forduljon orvoshoz.**
- **Gyulladás vagy fertőzés tünetei.** Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek korábban opportunist fertőzése (a gyenge immunrendszerű személyeknél előforduló fertőzések) volt, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után megjelenhetnek a korábbi fertőzéssel járó gyulladás tünetei. Ezeket a tüneteket vélhetően az okozhatja, hogy a szervezet által adott immunválasz javult, ami lehetővé teszi, hogy a szervezet küzdjön a fertőzésekkel szemben, amelyek nyilvánvaló tünetek nélkül is fennállhattak.
 - **Autoimmun betegségek**, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg, szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdése után. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Figyeljen a fertőzések tüneteire és az egyéb tünetekre, mint például:
 - izomgyengeség
 - a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeség
 - szívdobogásérzés, remegés vagy hiperaktivitás
- **Ha ilyen vagy más, gyulladásra illetve fertőzésre utaló tüneteket észlel, azonnal forduljon orvoshoz.**

Lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások

(10-ből több, mint 1 betegnél fordulhatnak elő)

- hasmenés, hányás, hányinger,
- szédülés, fejfájás,
- bőrkiütés,
- gyengeség.

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- a vér foszfáttartalmának csökkenését,
- emelkedett kreatin-kinázszintet.

Gyakori mellékhatások

(10-ből legfeljebb 1 betegnél fordulhatnak elő)

- fájdalom, hasfájás,
- alvászavar, szokatlan álmok,
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet, puffadás, bélgázképződés,
- bőrkiütések (többek között vörös foltok, vagy gennyes pörsekenések, esetenként hólyagos vagy duzzanattal járó kiütések), amelyek allergiás reakcióra utalhatnak, viszketés, bőrszínváltozások, köztük sötétebb bőrfoltok kialakulása,
- más allergiás reakciók, mint például sípoló légzés, duzzanat vagy kábultság,
- csonttömeg-vesztés.

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- alacsony fehérvérsejtszámot (a csökkent fehérvérsejtszám hajlamosabbá teheti Önt a különböző fertőzésekre),
- emelkedett triglicerid- (zsírsavak), epefesték- vagy cukorszintet a vérben,
- máj- és hasnyálmirigy-problémákat.

Nem gyakori mellékhatások

(100-ból legfeljebb 1 betegnél fordulhatnak elő)

- hasnyálmirigy-gyulladás okozta hasi fájdalom,
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok duzzanata,
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám),
- az izomszövet szétesése, izomfájdalom, izomgyengeség, amit a vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása okozhat.

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- a vér káliumszintjének csökkenését,
- emelkedett kreatininszintet az Ön vérében,
- a vizelet megváltozását.

Ritka mellékhatások

(1000-ból legfeljebb 1 betegnél fordulhatnak elő)

- laktacidózis (lásd *Lehetséges súlyos mellékhatások*),
- zsírmáj,
- sárgás bőr és szemfehérje, viszketés, a máj gyulladása okozta hasi fájdalom,
- vesegyulladás, fokozott vizeletürítés és szomjúság, veseelégtelenség, a vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása,
- csontlágylás (melyet csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet),
- hátfájás, amit veseprobléma okoz.

A vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása az izomszövet szétesésével, csontlágylással (melyet csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), izomfájdalommal, izomgyengeséggel és a vér kálium- vagy foszfátszintjének csökkenésével járhat.

→ **Ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli, vagy ha bármelyik mellékhatás súlyossá válik, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.**

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert.

- **Csontrendszeri problémák.** Kombinált antiretrovirális terápiában, például emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-kezelésben részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett *osteonekrózis* (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos kockázati tényezői közé tartozik többek között az ilyen típusú gyógyszerek hosszú ideig történő szedése, kortikoszteroidok szedése, az alkoholfogyasztás, a nagyon gyenge immunrendszer és a túlsúly. Az osteonekrózis tünetei:
 - ízületi merevség,
 - ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
 - mozgási nehézség.

→ **Ha e tünetek bármelyikét tapasztalja, jelezze kezelőorvosának.**

A HIV-ellenes kezelés alatt megnőhet a testtömeg, valamint a vérzsír-, illetve a vércukorszint. Ez részben az egészségi állapot javulásával és az életmód változásával kapcsolatos, a vérzsírok esetében pedig néha magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel állhat összefüggésben. Kezelőorvosa megvizsgálja ezeket a változásokat.

Gyermekeknél felmerülő egyéb mellékhatások

- Az emtricitabinnal kezelt gyermekeknél nagyon gyakori a bőrszíneződés, beleértve
 - o a bőrfelületen megjelenő sötét foltokat.
 - A gyermekeknél gyakran fordul elő az alacsony vörösvértestszám (vérszegénység, anémia),
 - o emiatt a gyermek fáradékony lehet vagy légszomj alakulhat ki.
- **Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, tájékoztassa kezelőorvosát.**

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A tartályos kiszerezést a felbontás után 90 napon belül fel kell használni.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- A készítmény hatóanyagai az emtricitabin és a tenofovir-disoproxil. A filmtabletta 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-disoproxilt tartalmaz (ami 300 mg tenofovir-disoproxil-maleátnak felel meg).
- **Egyéb összetevők:** mikrokristályos cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz, vörös vas-oxid (E172), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont: „Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan laktózt tartalmaz”), magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), triacetin, brillantkék FCF alumíniumlakk (E133), sárga vas-oxid (E172).

Milyen az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan világoszöld színű, filmbevonatú, kapszula alakú, mindkét oldalán domború, 19,8 mm $\times$ 9,00 mm méretű filmtabletta (tabletta) egyik oldalán „M”, a másik oldalán „ETD” jelöléssel.

Ez a gyógyszer nedvességmegkötő anyagot (NE FOGYASSZA EL A NEDVESSÉGMEGKÖTŐ ANYAGOT!) tartalmazó műanyag tartályban, 30 db vagy 90 db filmtablettát tartalmazó kiszerezésben és 90 db filmtablettát tartalmazó, 3 db, egyenként 30 db filmtablettát tartalmazó tartályból álló gyűjtőcsomagolásban, illetve beágyazott nedvességmegkötő anyagot tartalmazó, 30, 30 $\times$ 1, 90 $\times$ 1

vagy 100°×°1 filmtablettát tartalmazó és 30, 30 × 1, 90 × 1 db filmtablettát tartalmazóbuborékcsoomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, 2900 Komárom,
Magyarország

Medis International a.s
vyrubani zavod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice
747 23, Csehország

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatrix Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatrix Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrix SIA

Tel: +371 676 055 80

Österreich

Viatrix Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.