

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (ami 291,5 mg tenofovir-dizoproxil-foszfátnak vagy 136 mg tenofovirnak felel meg) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kék, ovális, mindkét oldalán domború, körülbelül 19,35 x 9,75 mm méretű, felezővonal nélküli filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A HIV-1-fertőzés kezelése

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

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

Preexpozíciós profilaxis (PrEP)

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát 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 tabletta.

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

Arra az esetre, ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyik adagja, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát a lehető leghamarabb be kell venni, és folytatni kell a szokásos adagolást. Ha több mint 12 óra telt el az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bevételét követő 1 órán belül hányás jelentkezik, be kell venni egy másik tablettát. Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bevétele után több mint 1 órával jelentkezik hányás, akkor nem szükséges második adagot bevenni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2).

Vesekárosodás

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

Vesekárosodásban szenvedő felnőttek

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát csak olyan személyeknél szabad alkalmazni, akiknél a kreatininclearance (CrCl) < 80 ml/min, ha a lehetséges előnyök feltehetően meghaladják a lehetséges kockázatokat. Lásd 1. táblázat.

1. táblázat: Adagolási javaslatok vesekárosodásban szenvedő felnőtteknél

	HIV-1-fertőzés kezelése	Preexpozíciós profilaxis
Enyhe fokú vesekárosodás (CrCl: 50 – 80 ml/min)	Klinikai vizsgálatokkorlátozott adatai a napi egyszeri adagolást támasztják alá (lásd 4.4 pont).	Klinikai vizsgálatok korlátozott adatai a napi egyszeri adagolást támasztják alá nem HIV-1-fertőzött személyeknél, akiknél a CrCl 60-80 ml/min. Az alkalmazás nem javasolt olyan nem HIV-1-fertőzött személyeknél, akiknél a CrCl < 60 ml/min, mivel annak alkalmazását ennél a populációnál nem vizsgálták (lásd 4.4 és 5.2 pont).
Közepesen súlyos fokú vesekárosodás (CrCl: 30 – 49 ml/min)	48 órás időközönként való alkalmazás javasolt az emtricitabin és a tenofovir-disoproxil egy dózisos farmakokinetikai adatainak modellezése alapján a nem HIV-fertőzött, különböző súlyosságú vesekárosodásban szenvedő személyeknél (lásd 4.4 pont).	Az alkalmazás ennél a populációnál nem javasolt.

	HIV-1-fertőzés kezelése	Preexpozíciós profilaxis
Súlyos fokú vesekárosodás (CrCl: < 30 ml/min) és hemodializált betegek	Nem javasolt, mivel a kombinált tablettával a megfelelő dóziscsökkentés nem érhető el.	Az alkalmazás ennél a populációnál nem javasolt.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők

Vesekárosodásban szenvedő, 18 évesnél fiatalabb egyének esetében nem javasolt az alkalmazása (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát lehetőleg étkezés közben kell bevenni.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva filmtabletta körülbelül 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 preexpozíciós profilaxisára való alkalmazás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mutációt hordozó HIV-1-fertőzésben szenvedő betegek

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

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kizárólag preexpozíciós profilaxisra alkalmazható a HIV-1-fertőzés megelőzését célzó, általános stratégia részeként, ideértve 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).

Rezisztencia kockázata fel nem ismert HIV-1-fertőzés esetén

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kizárólag a HIV-1 vírussal való fertőződés kockázatának csökkentésére alkalmazható bizonyítottan HIV-negatív személyeknél (lásd 4.3 pont). A személyeknek egy kombinált antigén/antitest teszttel gyakori időközönként (pl. legalább 3 havonta) ismételtén igazolniuk kell HIV-negatív státuszukat, amíg preexpozíciós profilaxisként Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát szednek.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva önmagában nem alkalmazható a HIV-1-fertőzés teljes kezelési sémájaként; és a fel nem ismert HIV-1-fertőzésben szenvedőknél, akik csak emtricitabin/tenofovir-disoproxilt szedtek, HIV-1-rezisztencia-mutációk jelentek meg.

Ha akut vírusfertőzésnek megfelelő klinikai tünetek észlelhetők, és friss (< 1 hónap) HIV-1-expozíció gyanúja merül fel, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazását legalább egy hónapra el kell halasztani, és ismét igazolni kell a HIV-1-státuszt, mielőtt preexpozíciós profilaxisként megkezdik az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazását.

Az adherencia fontossága

A HIV-1 vírussal való fertőződés kockázatának a csökkentése tekintetében az emtricitabin/tenofovir-disoproxil eredményessége erősen korrelál az adherenciával, ahogy azt a vérben mérhető gyógyszer-szintekkel igazolták (lásd 5.1 pont). A HIV-1-fertőzésben nem szenvedő személyeket gyakran kell tanáccsal ellátni arra vonatkozóan, hogy szigorúan tartsák be az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 veszélyeztetetik 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-disoproxil biztonságosságát és hatásosságát HBV- vagy HCV-fertőzött betegeknek nem vizsgálták.

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

A tenofovir-disoproxil javasolt a HBV kezelésére, és az emtricitabin farmakodinámiás vizsgálatokban hatásosnak mutatkozott a HBV ellen, de kifejezetten az emtricitabin/tenofovir-disoproxil biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegeknek.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés befejezése a HBV-vel fertőzött betegek hepatitisének súlyos, akut exacerbációjával járhat. A HBV-vel fertőzött betegek állapotát az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-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 betegeknek nem javasolt a kezelés megszakítása, mivel a hepatitis kezelést követő exacerbációja hepaticus decompensációhoz vezethet.

Májbetegség

Az emtricitabin/tenofovir-disoproxil biztonságosságát és hatásosságát jelentős májműködési zavarban szenvedő betegeknek nem igazolták. A tenofovir farmakokinetikáját vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknek, és nincs szükség a dózis módosítására. Az emtricitabin farmakokinetikáját nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknek. Mivel az emtricitabin metabolizmusa a májban minimális, és elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a májkárosodásban szenvedő betegeknek valószínűleg nincs szükség az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 zavarok a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) ideje alatt, ezért állapotukat a szokásos gyakorlat szerint figyelemmel kell kísérni. Ha az ilyen betegeknél a májbetegség súlyosbodása igazolódik, a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő.

Vesére és csontokra gyakorolt hatások felnőtteknél

Vesére gyakorolt hatások

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

Vesefunkció monitorozása

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

A vesebetegségek szempontjából nem veszélyeztetett személyeknél a veseműködés (kreatininclearance és szérum foszfátszint) 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.

Vesével kapcsolatos kezelés HIV-1-fertőzött betegeknél

Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivával kezelt beteg szérum foszfátszintje $< 1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l), vagy ha a kreatininclearance < 50 ml/min, 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 betegeknél, akiknél a kreatinin clearance értéke < 50 ml/min-re vagy a szérum foszfátszintje $< 1,0$ mg/dl-re ($0,32$ mmol/l) csökken, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés megszakítása megfontolandó. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil renális biztonságosságának tekintetében csak nagyon korlátozott mértékű vizsgálatokat végeztek HIV-1-fertőzésben szenvedő, csökkent veseműködésű betegeknél (kreatinin clearance < 80 ml/min). A dózisintervallum módosítása ajánlott olyan HIV-1-fertőzött betegeknél, akiknek a kreatinin clearance-e 30 és 49 ml/min 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 betegeknél abban az alcsoportjában, ahol a kreatinin clearance 50 és 60 ml/min között volt, és akik emtricitabinnel kombinációban 24 óránként tenofovir-dizoproxilt kaptak, 2 - 4 -szeresére növekedett a tenofovirexpozíció, és romlott a vesefunkció (lásd 5.2 pont). Ezért azoknál az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivával kezelt betegeknél, akiknél a kreatinin clearance < 60 ml/min, 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát elnyújtott dózisintervallumban kapják. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30 ml/min) szenvedő és hemodialízisre szoruló betegek esetén, mert a megfelelő dóziscsökkentés a kombinált tablettával nem valósítható meg (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesével kapcsolatos kezelés preexpozíciós profilaxis esetén

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil nem vizsgálták nem HIV-1-fertőzött, < 60 ml/min kreatinin clearance-ű személyeknél, ezért ennél a populációnál az alkalmazása nem javasolt. Ha a preexpozíciós profilaxisra emtricitabin/Tenofovir disoproxil Zentivát kapó személy szérumszintje < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatinin clearance 60 ml/min-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, proximális tubulopathia). Olyan személyeknél, akiknél a kreatinin clearance < 60 ml/min-re vagy a szérumszintje < 1,0 mg/dl-re (0,32 mmol/l) csökken, az emtricitabin/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazásának a megszakítása megfontolandó. Az emtricitabin/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazásának a 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 rosszabbodó csontfájdalomként jelenhet meg és amelyek néha csonttöréshez vezetnek, a vese tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximális 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, kontrollált, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy HBV-fertőzött betegeknek. A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Más (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a csontsűrűség legkifejezettebb csökkenését a megerősített hatású proteázinhibitort tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxillal kezelt betegeknek 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 betegeknek, 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 változása a 24. hétre -0,4% és -1,0% között volt a csípő, a gerinc, a combcsontnyak és a tompor vizsgálatával a naponta emtricitabin/tenofovir-dizoproxil profilaxisban részesült férfiaknál (n = 247), a placebo csoporttal (n = 251) összehasonlítva.

Vesére és csontra gyakorolt hatások gyermekeknél és serdülőknél

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 disoproxil Zentiva-kezelés előny-kockázat profiljának a meghatározásához, a kezelés alatti megfelelő monitorozással kapcsolatos döntéshez (beleértve a kezelés leállításával kapcsolatos döntést is), valamint a kiegészítésnek az egyes esetekben egyedileg történő megfontolásához multidiszciplináris megközelítés javasolt.

Amikor az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát preexpozíciós profilaxisra alkalmazzák, a személyeket minden viziten újra ki kell értékelni abból a szempontból, hogy továbbra is HIV-1-fertőzés nagy kockázatának vannak-e kitéve. A HIV-1-fertőzés kockázatát az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hosszú távú alkalmazásából eredő vese- és csonthatások lehetőségét figyelembe véve kell mérlegelni.

Vesére gyakorolt hatások

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

Vesefunkció monitorozása

A felnőtt betegeknél (fent) említett módon a HIV-1 kezelésére, illetve preexpozíciós profilaxisra alkalmazott Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés elkezdése előtt és az alkalmazás során értékelni kell a veseműködést (kreatininclearance és szérumszén-dioxid szint).

Vesével kapcsolatos kezelés

Ha emtricitabin/tenofovir-disoproxilal kezelt gyermekek és serdülők 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 vér káliumszint és a vizeletcukorszint mérését is (lásd 4.8 pont, proximális renális tubulopathia). Ha kóros veseműködésre van gyanú, vagy azt detektálnak, konzultálni kell egy nefrológussal az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazásának a megszakításáról. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazásának a megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása 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 alkalmazása” részt alább).

Vesekárosodás

Az emtricitabin/tenofovir-disoproxil alkalmazása vesekárosodásban szenvedő, 18 éves életkorukat még be nem töltött betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés nem kezdhető meg vesekárosodásban szenvedő gyermeknél és serdülőknél, illetve a kezelést meg kell szakítani azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazása során vesekárosodás lép fel.

Csontokra gyakorolt hatások

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

Amennyiben az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazása alatt bármelyik gyermekgyógyászati betegnél csontrendellenességeket észlelnek, vagy azok gyanúja merül fel, endokrinológushoz és/vagy nefrológushoz kell fordulni.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, valamint 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 hatására, 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-/nukleotidanalógok 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 a 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 beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid-/nukleotidanalóg-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 betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel 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 és autoimmun hepatitis) 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.

Opportunistá fertőzések

HIV-1-fertőzött és Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelésben vagy más antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél továbbra is kialakulhatnak opportunistá 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 testtömegindexet), 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után történő alkalmazása (lásd 4.5 pont). Ha nephrotoxicus hatóanyaggal való egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciót hetente ellenőrizni kell.

Tenofovir-disoproxilal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel terhelt, HIV-1-fertőzött betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be nagy dózisú vagy többféle nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát NSAID-dal együtt alkalmazzák.

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

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát nem szabad együtt adni más, emtricitabint, tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidet vagy egyéb citidinanalógokat, például lamivudint tartalmazó gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont). Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát nem szabad együtt adni adefovir-dipivoxillal.

Ledispavir és szofoszbuvir, szofoszbuvir és velpataszvir vagy szofoszbuvir, velpataszvir és voxilaprevir együttes alkalmazása

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

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/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 ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kezelést és egyidejűleg tenofovir-dizoproxilt, valamint egy megerősített hatású HIV-proteázinhibitorral kapó betegeknek monitorozni kell a tenofovir-dizoproxillal összefüggő mellékhatásokat.

Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása

Az együttes alkalmazás nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Hármas nukleozid terápia

Korai stádiumban jelentkező, nagyarányú virológiai hatástalanságról és rezisztencia kialakulásáról számoltak be HIV-1-fertőzött betegeknek, 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát egy harmadik nukleozid analóggal együtt alkalmazzák.

Idősek

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát 65 év feletti személyeknél nem vizsgálták. 65 év feletti személyeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent veseműködés, ezért az idősebb embereknél az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Mivel az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmaz, az ezeknél az egyes összetevőknél megfigyelt bármilyen interakció az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát nem szabad együtt adni adefovir-dipivoxillal.

Didanozin

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vagy annak egyes 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 konfidenciaintervallum zárójelben került feltüntetésre.

2. táblázat: Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vagy annak egyes összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} - és C _{min} -változás, 90%-os konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
FERTŐZÉSELLENESZEREK		
Antiretrovirális készítmények		
Proteázinhibitorok		
Atazanavir/ritonavir/tenofovir-disoproxil (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 tenofovirexpozíció 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.	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovirexpozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Darunavir/ritonavir/tenofovir-disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Lopinavir/ritonavir/tenofovir-disoproxil (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 tenofovirexpozíció elősegítheti a tenofovirral összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Lopinavir/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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
NRTI-k		
Didanozin/tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása a szisztémás didanozinexpozíció 40-60%-os emelkedéséhez vezet.	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). 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 alkalmazásakor 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 alkalmazásakor számos tesztelt kombináció esetén nagyarányú virológiai hatástalanságról számoltak be.
Didanozin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nem adható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).
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 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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
FERTŐZÉSELLENESZEREK		
Hepatitis B (HBV) vírus elleni antivirális szerek		
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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nem adható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).
Hepatitis C (HCV) vírus elleni antivirális szerek		
Ledipasvir/szofoszbuvir (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) Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 – ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 – ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 – ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 – ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 – ↑ 57)	A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir 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).
Ledipasvir/szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) +	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Szofoszbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 – ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 – ↓ 25)	A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} - és C _{min} -változás, 90%-os konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ₁	GS-331007 ² : 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)	mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir 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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Ledipasvir/szofoszbuvir (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) Szofoszbuvir: 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 tenofovirexpozíció 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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Ledipasvir/szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Szofoszbuvir: 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 tenofovirexpozíció 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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/velpataszvir/voxi-laprevir (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/300 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A 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 megnövekedett plazmakoncentrációja, ami a tenofovir-dizoproxil, valamint szofoszbuvir/velpataszvir/voxi-laprevir és darunavir/ritonavir együttes alkalmazásából ered, fokozhatja a tenofovir-dizoproxilhoz kapcsolódó nem kívánt reakciókat, így a vese-rendellenességeket is. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir/voxi-laprevir kombinációval és egy farmakokinetikai hatásnövelővel (pl. ritonavir vagy kobicisztát) való együttes alkalmazása esetére nem állapították meg. Ilyen kombináció alkalmazása esetén óvatosságnak kell lenni, és a vesét 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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Ledipasvir/szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: 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 tenofovirexpozíció 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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával 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, szofoszbuvir/velpataszvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen 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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/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.)	Szofoszbuvir: 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}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 - ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 - ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 - ↑ 59)	A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir 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 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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: 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, szofoszbuvir/velpataszvir és lopinavir/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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával 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 szükséges. A megnövekedett tenofovirexpozíció 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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával 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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Zentivával 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 tenofovirexpozíció 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 konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivával 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-331007²: 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 dózisének 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	Dózismódosítás 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.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
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 dózisének módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} - és C _{min} -változás, 90%-os konfidenciaintervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivával 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.
KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK		
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.

N/A = nem áll rendelkezésre adat.

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 foetalis/neonatalis toxicitást. Az emtricitabinnal és a tenofovir-dizoproxillal végzett állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). Ezért az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 gyermekekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Ezért az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindemellett a gyógyszerrel kapó 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 az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil által kiváltott, új nem kívánt reakciókat. A betegkövetés időtartamának mediánja sorrendben 71 hét, illetve 87 hét volt. Az iPrEx vizsgálatban az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil csoportban leggyakrabban jelentett nem kívánt reakció 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
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Gyakori	neutropenia	
Nem gyakori	anaemia ²	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Gyakori	allergiás reakció	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>		

Gyakoriság	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
Nagyon gyakori		hypophosphataemia ¹
Gyakori	hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia	
Nem gyakori		hypokalaemia ¹
Ritka		tejsavas acidózis
<i>Pszichiátriai kórképek</i>		
Gyakori	insomnia, különös álmok	
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Nagyon gyakori	fejfájás	szédülés
Gyakori	szédülés	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Nagyon gyakori	hasmenés, hányinger	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori	emelkedett amilázszint beleértve a pancreas-amilázt is, emelkedett szérum lipázszint, hányás, hasfájás, dyspepsia	hasfájás, haspuffadás, flatulencia
Nem gyakori		pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>		
Gyakori	emelkedett szérum glutamát- oxálacetát-transzamináz GOT (ASAT)-szint és/vagy emelkedett glutamát-piruvát- transzamináz GPT (ALAT)-szint, hyperbilirubinaemia	emelkedett transzamináz-szint
Ritka		steatosis hepaticus, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		
Nagyon gyakori		bőrkiütés
Gyakori	hólyagos bőrkiütések, gennyes bőrkiütések, maculopapulosus bőrkiütések, bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, bőrelszíneződés (fokozott pigmentáció) ²	
Nem gyakori	angioedema ³	
Ritka		angioedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>		
Nagyon gyakori	emelkedett kreatinín-szint	
Gyakori		csontsűrűség csökkenés
Nem gyakori		rhabdomyolysis ¹ , izomgyengeség ¹
Ritka		osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik, és ritkán csonttöréshez vezet) ^{1,3} , miopátia ¹

Gyakoriság	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		
Nem gyakori		emelkedett kreatininszint, proteinuria, proximalis renalis 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 proximalis renalis 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, bőrelszíneződés (fokozott pigmentáció) nagyon gyakran fordult elő.

³ Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során azonosították, de nem figyelték meg emtricitabinnál randomizált, kontrollos felnőtteken végzett klinikai vizsgálatok vagy gyermekeken végzett klinikai HIV-vizsgálatok során, illetve tenofovir-dizoproxilnál randomizált, kontrollos 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, kontrollos klinikai vizsgálatokban emtricitabin (n = 1563) vagy randomizált, kontrollos 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 terhelt, 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, ismert 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 opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) 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 értékelése gyermekgyógyászati betegekkel 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 gyermekgyógyászati betegeknél gyakrabban fordult elő anaemia (9,5%) és bőrszíneződés (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, olyan HIV-1-fertőzött (2 és < 18 éves kor közötti) gyermekgyógyászati beteg bevonásával végeztek, akik 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 93) vagy placebót/aktív komparátor készítményt (n = 91) kaptak, más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinációban (lásd 5.1 pont). A tenofovir-dizoproxillal kezelt gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett vizsgálatainak során észleltekkkel (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1 pont)

Gyermekeknél és serdülőknél a BMD csökkenéséről számoltak be. HIV-1-fertőzött serdülőknél (12-től < 18 éves korig) 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) gyermekgyógyászati 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 (5,6%) 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 a becsült GFR-ben mutatózó, klinikailag jelentős romlást, ami a tenofovir-dizoproxil alkalmazásának abbahagyását követően javult.

Egyéb különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő személyek

Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, ezért a veseműködés szoros monitorozása javasolt minden vesekárosodásban szenvedő, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát kapó felnőttél (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont). Az Emtricitabine/Tenofovir-disoproxil Zentiva alkalmazása nem javasolt vesekárosodásban szenvedő, 18 éves életkort még be nem töltött egyének esetében (lásd 4.2 és 4.4 pont).

HIV-vel és HBV-vel vagy HIV-vel és HCV-vel egyidejűleg fertőzött betegek

A GS-01-934 klinikai vizsgálatban részt vevő betegek között csak korlátozott számban voltak olyanok, akik a HIV-fertőzés mellett egyidejűleg HBV- (n = 13) vagy HCV- (n = 26) fertőzésben is szenvedtek. 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 AST- és ALT-szint, mint az általános HIV-fertőzött populációban.

A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően

Az egyidejűleg HBV-vel is fertőzött, HIV-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 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a beteget figyelemmel kell követni a toxicitás tüneteinek megjelenése tekintetében (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Az emtricitabindózis maximum 30%-a és a tenofovirdózis 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 citidinnukleozid-analóg. A tenofovir-dizoproxil *in vivo* tenofovírrá alakul, amely az adenozin-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 tenofovírt a sejt enzimjei 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 proteázinhibitorok, valamint HIV-reverztranszkriptáz nukleozid és nem nukleozidanalóg 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 emtricitabinrezisztens 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 betegekben, akiknél K65R mutációt hordozó HIV-1 jelent meg. Ezenkívül a HIV-1-reverztranszkriptázban 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 reverztranszkriptáz-mutációt tartalmazó timidinanalóggal összefüggésbe hozható HIV-1-mutáció (thymidine analogue associated mutation, TAM) jelent meg, csökkent érzékenységet mutattak a tenofovir-dizoproxillal szemben.

In vivo – a HIV-1 kezelése

Egy nyílt, korábban antiretrovirálisan nem kezelt betegekben 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 betegét összehasonlító Fisher-féle egzakt próba).
- Egyetlen vizsgált vírus sem tartalmazta a K65R vagy a K70E mutációt.
- Genotípusos efavirenzrezisztencia (elsősorban a K103N mutáció) az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil/efavirenz-csoportban 19 beteg közül 13 vírusizolátumában (68%), az összehasonlító csoportban 29 beteg közül 21 vírusizolátumában (72%) alakult ki.

In vivo – preexpozíciós profilaxis

Két klinikai vizsgálatban, az iPrEx és Partners PrEP vizsgálatban, amelyekben nem HIV-1-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-expresszáló HIV-1-variánsokat a szerokonverzió időpontjában azoknál az alanyoknál, akik a vizsgálatba való beválasztást követően HIV-1-fertőzötté váltak. 10 vizsgálati alany közül, akiknél akut HIV-fertőzés állt fenn már a vizsgálatba való beválasztáskor, 3 alanynál M184I és M184V mutációt találtak, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil csoportban 2-ből 2, a placebo csoportban 8-ból 1 alany HIV vírusában.

A Partners PrEP klinikai vizsgálatban nem találtak K65R-, K70E-, M184V- vagy M184I-expresszáló HIV-1-variánsokat a szerokonverzió időpontjában azoknál az alanyoknál, akik a vizsgálat alatt HIV-1-fertőzötté váltak. 14 alany közül, akiknél akut HIV-fertőzés állt fenn már a vizsgálatba való beválasztáskor, 2 alanynál K65R mutációt találtak a 245 mg tenofovir-dizoproxil csoportban 5-ből 1 alany HIV vírusában, és (az emtricitabinnal szembeni rezisztenciával

összefüggésbe hozott) M184V mutációt találtak az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil csoportban 3-ból 1 alany HIV vírusában.

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
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 antiretrovirálisan még nem kezelt felnőttnek naponta egyszer emtricitabint és tenofovir-dizoproxil 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 a 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) a emtricitabin/tenofovir-dizoproxil és a placebót értékelték 2499 olyan nem HIV-fertőzött férfínél (vagy transznemű nőnél), akik férfiakkal létesítenek nemi kapcsolatot, és akiket a HIV-fertőzés szempontjából magas kockázatúnak tekintettek. Az alanyokat 4237 személyévig 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/afroamerikai	97 (8)	117 (9)
Fehér	208 (17)	223 (18)
Kevert / egyéb	878 (70)	849 (68)
Ázsiai	65 (5)	62 (5)
Hispan / latino etnikum, N (%)	906 (73)	900 (72)
Szexuális kockázati tényezők a szűrésakor		
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)
Résztvétel 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 típus fertőzés, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Vizelet leukocytaszteráz-pozitivitás, N (%)	22 (2)	23 (2)

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

A HIV-szerokonverzió általános, illetve a védekezés nélküli, receptív anális közösülést jelző alcsoportra vonatkozó incidenciáját a 6. táblázat mutatja. Egy esetkontrollos vizsgálatban a gyógyszer mérhető plazma-, illetve intracelluláris szintjének az 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 nullhipotézisre vonatkoznak, miszerint a hatásosság különbözött az al csoport 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 utánkövetési 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-dizoproxilt, a 245 mg tenofovir-dizoproxilt és a placebót értékelték 4758 olyan nem HIV-fertőzött, kenyai és ugandai vizsgálati alanyánál, akiknek szerodiszzkordáns heteroszexuális partnerkapcsolatuk volt. Az alanyokat 7830 személyévig 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 év	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 személyévig emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-expozíció volt, nőknél pedig a HIV-1-szerokonverzió aránya 0,95/100 személyévig emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-expozíció volt. A hatásosság erősen korrelált az adherenciával, amelyet a mérhető plazma- vagy intracelluláris

gyógyszerszintek 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 személyév (95%-os KI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Relatív kockázatcsökkenés (95%-os KI)	—	67% (44%; 81%)	75% (55%; 87%)

^a Relatív kockázatcsökkenés 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 tenofovirszintű minták száma/összes minta (%)		Kockázatbecslés a HIV-1-gyel szembeni védelemre vonatkozóan: Mérhető versus nem mérhető tenofovir	
	Eset	Kohorsz	Relatív kockázatcsökkenés (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			
		Tenofovir-dizoproxil 245 mg + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil	Relatív kockázatcsökkenés (95%-os KI)	p-érték
	Placebo			
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

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil biztonságosságát és hatásosságát 12 éves életkor alatti gyermekek esetében még nem állapították meg.

HIV-1-fertőzés kezelése gyermekgyógyászati betegeknél

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

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil kombináció klinikai hatásosságát és biztonságosságát emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló szerekként való adását magukba foglaló vizsgálatokból állapították meg.

Emtricitabinnal végzett vizsgálatok

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

Tenofovir-dizoproxilal végzett 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-dizoproxilal ($n = 45$) vagy placebóval ($n = 42$), egy optimalizált háttérkezeléssel 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 kedvező hatás várható 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 placebo-csoportban. A 48. héten az ágyéki gerinc jelentős BMD csökkenése ($> 4\%$ -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-dizoproxilal 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-dizoproxilal kezelt betegek csoportjában magasabb volt a kezelést megszakítók száma. A hiányzó adatokat figyelmen kívül hagyva a 48. héten a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport betegeinek 91%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 94%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml.

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. A tenofovir-dizoproxilal, 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- és $-0,027$ a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében. Az ágyéki gerinc csontállomány-növekedésének átlagos üteme a 48. héten vizsgálva hasonló volt a tenofovir-dizoproxilal, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportokban. A teljes test csontállomány-növekedése alacsonyabb volt a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportban észlelthez képest. A 48. héten egy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal 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-dizoproxilal 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-dizoproxil kapott gyermekgyógyászati betegből 8 (9%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renális tubulopathiának megfelelő laboratóriumifüvederedményeket kaptak, a betegek közül 4- megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést. (A medián tenofovir-dizoproxil-expozíció 331 hét volt).

Preexpozíciós profilaxis gyermekgyógyászati betegeknél

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-foszfát 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-dizoproxil orálisan alkalmazva egészséges személyekben az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil gyorsan felszívódik, és a tenofovir-dizoproxil tenofovorrá alakul. Az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil éhgyomorra történő bevétele után az emtricitabin és a tenofovir szérumkoncentrációja 0,5 – 3,0 órán belül éri el a maximális szintet. Ha az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil étellel együtt vették be, az éhgyomorra történő beadáshoz képest a maximális tenofovirkoncentráció körülbelül háromnegyed órával később állt be, és a tenofovir AUC 35%-kal, a C_{max} értéke 15%-kal nőtt, ha az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil zsírban gazdag vagy könnyű ételekkel együtt vették be. A tenofovir legkedvezőbb felszívódásának érdekében javasolt az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil 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 kismértékű. 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 szubsztátja 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 enzim, 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/min 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-e átlagosan 307 ml/min volt. A renális clearance-t körülbelül 210 ml/min-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 tenofovirral (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-dizoproxil formájában alkalmazva) farmakokinetikáját specifikusan nem vizsgálták különböző etnikai csoportokon.

Gyermekek és serdülők

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 tenofovirexpozíció hasonló volt a naponta egyszer 245 mg tenofovir-dizoproxil kezelésben részesülő felnőtteknél elért expozícióhoz. A 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél a tenofovir-dizoproxillal nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Az emtricitabin farmakokinetikája csecsemők, gyermekek és serdülők esetében (4 hónap és 18 év közötti) általában hasonló a felnőtt populációnál tapasztalthoz.

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 az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil 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 kreatininclearance (CrCl) alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: CrCl > 80 ml/min; enyhe vesekárosodás: CrCl = $50 - 79$ ml/min; közepes mértékű vesekárosodás: CrCl = $30 - 49$ ml/min; súlyos vesekárosodás: CrCl = $10 - 29$ ml/min).

Az átlagos emtricitabinexpozíció (% szórástényező) a normális vesefunkcióval rendelkező alanyoknál mért 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -ről az enyhe vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

Az átlagos tenofovirexpozíció (% szórástényező) a normális vesefunkcióval rendelkező alanyoknál mért 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -ről az enyhe vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re emelkedett.

A normális vesefunkcióval rendelkező betegekhez viszonyítva az enyhe vesekárosodásban szenvedő, HIV-1-fertőzött betegek esetében az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil dózisintervallumának növelése várhatóan a maximális plazmakoncentráció emelkedéséhez és a $C_{\min}$ szint csökkenéséhez vezet. Az említett hatás klinikai jelentősége egyelőre nem ismert.

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) és hemodialízisre szoruló alanyok esetében a gyógyszerexpozíció jelentős növekedését jelezték a dialízisek között, 72 óra alatt az emtricitabinexpozíció 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -re, valamint 48 óra alatt a tenofovirexpozíció 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -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 kreatininclearance kiindulási szintje 50 és 60 ml/min között volt, és amelyet napi egyszeri dózissal kezeltek, 2–4-szeresére növekedett a tenofovirexpozíció, és romlott a vesefunkció.

Az emtricitabin és a tenofovir (tenofovir dizoproxil formájában alkalmazva) farmakokinetikáját nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ értéke az egészséges személyeknél mért 2050 (50,8%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ -rel szemben a közepes mértékű májkárosodásban szenvedő alanyoknál 2310 (43,5%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál 2740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Emtricitabin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra 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 lymphomavizsgálatban, 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 csontvelőmicronucleus-vizsgálatban.

Patkányokkal és egerekkel 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.

Patkányokkal és nyulakkal végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban 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
Kroszkarmellóz-nátrium
Talkum
Hidrofób koloid szilícium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid

Makrogol
Talkum
Indigókármin alumínium lakk (E 132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Az első felbontást követően legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az első felbontás utáni tárolásra vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyagból készült, polipropilén gyermekbiztos zárással és indukciós hőforrasztással (alumínium fóliával) ellátott, 30 db filmtablettát tartalmazó tartály, amely nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz (HDPE tasakban).

Az alábbi kiszerelések kaphatók:

1 db, 30 db filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 90 filmtabletta (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

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

A tartályok a gyermekbiztonsági zárókupak lenyomásával és az óramutató járásával ellenkező irányban történő elfordításával nyithatók.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. november 9.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. július 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://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 EREDMÉNYES
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Románia

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 EREDMÉNYES ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái 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 kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát, 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 Zentivára 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:
„Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivával kapcsolatos fontos információk a humán immundeficiencia vírussal (HIV) való fertőződés kockázatának csökkentésére”
- PrEP emlékeztető kártya

PrEP oktatási füzet a szakorvosok számára:

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

PrEP ellenőrzőlista a szakorvosok számára:

- Az első viziten és a követés során végzendő vizsgálatok/tanácsadás – emlékeztetők

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

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

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

- Emlékeztető, hogy követnie kell az adagolási rendet
- Emlékeztető, hogy meg kell jelennie a beütemezett klinikai viziteken

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

DOBOZ/TARTÁLY CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg filmdoboz

emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (ami 291,5 mg tenofovir-dizoproxil-foszfátnak vagy 136 mg tenofovirnak felel meg) filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 db filmdoboz

90 (3 db, 30 db filmdobozt tartalmazó tartály) filmdoboz

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás 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(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az első felbontást követően 30 °C alatt 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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1148/001 30 db filmtabletta
EU/1/16/1148/002 90 (3x30 db) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [csak a külső csomagoláson]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC [csak a külső csomagoláson]
SN [csak a külső csomagoláson]
NN [csak a külső csomagoláson]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 a 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 Önnél 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 Zentiva, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva két hatóanyagot, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmaz. Mindkét hatóanyag antiretrovirális gyógyszer, melyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak. Az emtricitabin nukleozid reverztranszkriptáz-gátló, a tenofovir pedig nukleotid reverztranszkriptáz-gátló, azonban mindkét hatóanyag általánosan NRTI-ként ismert, melyek akadályozzák egy enzim (a reverz transzkriptáz) normális működését, mely elengedhetetlen a vírus reprodukciójában.

- **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva a humán immundeficiencia vírus-1 (HIV-1) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer 18. életévüket már betöltött felnőttek részére.**
- **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva olyan, 12–18 éves, legalább 35 kg testsúlyú 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 Zentivát mindig más gyógyszerekkel kombinálva kell szedni.
 - Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva az ugyanolyan dózisban, külön-külön alkalmazott emtricitabin és tenofovir-dizoproxil helyett alkalmazható.

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

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

2. Tudnivalók az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedése előtt

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

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

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

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva csak akkor csökkentheti a HIV-vel való fertőződés kockázatát, **mielőtt** megfertőződik.

- **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedését csak akkor kezdheti el, ha HIV-negatív, hogy csökkentse a HIV-fertőződés kockázatát.** A HIV-fertőzés kizárására tesztet kell végeztetnie. A kockázat csökkentése érdekében csak akkor szedjen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát, ha igazoltan HIV-negatív. A HIV-fertőzött személyeknek más gyógyszerekkel kombinációban kell szedni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát.
- **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
 - bőrkiütés
 - éjszakai verejtékezés
 - megnagyobbodott nyirokcsomók a nyakon vagy a lágyékhajlatban

Az influenzaszerű tünetekről számoljon be kezelőorvosának – akár az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés megkezdését megelőző hónapban, akár az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés alatt észleli.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mialatt szedi az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében:

- Vegye be minden nap az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát **a kockázat csökkentése érdekében; ne csak akkor, amikor Ön szerint fennáll a HIV-vel való fertőződés kockázata!** Ne hagyja ki az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyetlen adagját se, 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 orvosát! Orvosa további tesztet kérhet annak igazolásához, hogy továbbra is HIV-negatív.
- **Önmagában az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedése nem feltétlenül akadályozza meg, hogy HIV-fertőzést kapjon.**
 - Mindig kövesse a biztonságos szex gyakorlatát! Használjon óvszert az ondóval, a hüvelyváladékkal és a vérrel való érintkezés csökkentése érdekében!
 - Ne ossza meg másokkal 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 vonatkozásában is! E fertőzések mellett könnyebben kaphat HIV-fertőzést.

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

Mialatt szedi az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát a HIV kezelésére vagy a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében:

- **Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hatással lehet a veseműködésére.** A kezelés előtt és alatt a kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet a veseműködésének az ellenőrzése céljából. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban vesebetegségben szenvedett, illetve ha vizsgálatok veserendellenességre utaltak. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nem adható olyan serdülőkorú betegeknek, akik vesebetegségben szenvednek. Amennyiben veseproblémái vannak, kezelőorvosa javasolhatja, hogy hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedését, vagy ha már HIV-fertőzött, ritkábban szedje az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedése nem javasolt súlyos vesebetegség vagy művesekezelés esetén.
- **Beszéljen kezelőorvosával, ha csonttritkulásban (osteoporózis) szenved, anamnézisében csonttörés szerepel vagy csontrendszeri problémái vannak**
- **Csontrendszeri problémák** (amelyek tartós vagy rosszabbodó 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-disoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a betegeket felerősített hatású proteáz-inhibitorral együtt alkalmazott tenofovir-disoproxillal kezelték HIV-fertőzés kapcsán.

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

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben, például hepatitiszben szenvedett.** HIV-fertőzött, antiretrovirális szerekkel kezelt májbeteg (például hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzött) betegeknél nagyobb a kockázata a súlyos és potenciálisan halálos szövődményeknek. Ha Ön hepatitisz B- vagy C-fertőzött, orvosa körültekintően határozza meg, melyik az Ön számára legjobb kezelési mód.
- **Ismerje meg hepatitis B vírus (HBV) státuszát,** mielőtt elkezdi szedni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát. Ha HBV-fertőzése van, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelés megszakítását követően nagy a kockázata a májproblémák kialakulásának függetlenül attól, hogy HIV-fertőzése is van-e. Fontos, hogy ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedését, anélkül hogy ezt megbeszélné orvosával: lásd 3. pont, *Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedését.*
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha már elmúlt 65 éves.** Az emtricitabin és a tenofovir-disoproxil kombinációját nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeken.

Gyermekek és serdülők

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nem alkalmazható 12 éves kor alatti gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Ne szedje az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát, ha már más olyan gyógyszereket szed, melyek tartalmazzák az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva összetevőit, emtricitabint és

tenofovir-disoproxil, vagy bármilyen más, olyan vírusellenes gyógyszert, ami tenofovir-alafenamidet, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaz.

Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát más gyógyszerekkel együtt szedi, amelyek vesekárosodást okozhatnak: különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha ezek bármelyikét szedi, 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 proteázinhibitort is szed a HIV-kezelésére, kezelőorvosa több vérérvizsgálatot rendelhet el veseműködésének gyakoribb ellenőrzése céljából.

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

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva együttes szedése didanozint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel (a HIV-fertőzés kezelésére): Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva és más, didanozint tartalmazó vírusellenes gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4 sejtek számát. Tenofovir disoproxil 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 étel és az ital hatása az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-ra

Hacsak lehet, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát 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 Zentivát szedett, kezelőorvosa rendszeres vérérvizsgálatokat és más vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek édesanyjuk a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV-fertőzés elleni védelemmel járó előnyök jelentősebbek, mint a mellékhatások veszélye.

- **Ne szoptasson az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-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 áterjedhet 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szédülést okozhat. Amennyiben az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alkalmazása során szédül, **tilos gépjárművet vezetnie** és gépekkel munkát végeznie.

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

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

- **A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.** Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

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

- **Felnőtteknél:** napi 1 tableta. Hacsak lehet, az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát étkezés közben kell bevenni. □
- **12 és 18 év közötti, legalább 35 kg testsúlyú serdülőknél:** napi 1 tableta, amelyet lehetőség szerint étkezés közben kell bevenni.

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

- **Felnőtteknél** napi 1 tableta; ha csak lehet, akkor étkezéssel.
- **Legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél:** naponta egy tableta; ha csak lehet, akkor étkezéssel.

Ha nehezen nyel, egy kanál hegyével széttörheti 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 eredményessége, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni rezisztencia kialakulásának veszélye. Az adagot csak kezelőorvosa utasítására változtassa meg.
- Ha HIV-fertőzést kezelik, a kezelőorvosa más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt írja fel az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát. Kérjük, kövesse ezeknek az antiretrovirális gyógyszereknek a betegtájékoztatóit útmutatásul ezen gyógyszerek szedését illetően.
- Ha Ön a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében szedi az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát, akkor mindennap vegye be az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát; ne csak akkor, amikor úgy gondolja, hogy HIV-fertőzést kaphat.

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

Ha az előírtnál több Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát vett be

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

Ha elfelejtette bevenni az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát

Fontos, hogy ne hagyja ki az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva egyetlen adagját se.

- **Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szokásos bevételi időpontjától számított 12 órán belül észreveszi,** akkor vegye be a tablettát minél hamarabb, lehetőleg étkezés közben. Majd vegye be a következő adagot a szokásos időpontban.

- **Ha az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva bevételétől számított egy órán belül, vegyen be egy másik tablettát. Nem kell bevennie másik tablettát, ha több mint egy órával az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bevétele után lett rosszul.

Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedését

- Ha HIV-fertőzés kezelésére szedi az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentivát, 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 Zentivát, ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedését, és ne hagyjon ki egyetlen adagot se! Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedésének az abbahagyása vagy az adagok kimaradása növelheti a HIV-vel való fertőződés kockázatát.**
Ne hagyja abba az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szedését, anélkül hogy beszélne orvosával.
- **Amennyiben hepatitisz B-fertőzése van, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-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 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 oportunist 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 jobb, 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 (ezek a tünetek 10 betegből legalább 1 betegnél fordulhatnak elő)

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

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- a vér foszfáttartalmának csökkenése
- emelkedett kreatin-kinázszint

Gyakori mellékhatások (ezek a tünetek 10 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhatnak elő):

- fájdalom, hasfájás,
- alvászavar, szokatlan álmok,
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet, puffadás, bélgázképződés,
- kiütések (többek között vörös foltok, vagy gennyes pörsenések, 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 fehérvérsejtszám (a csökkent fehérvérsejtszám hajlamosabbá teheti Önt a különböző fertőzésekre),
- emelkedett triglicerid- (zsírsavak), epefesték- vagy cukorszint a vérben,
- máj- és hasnyálmirigy-problémák.

Nem gyakori mellékhatások (ezek a tünetek 100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhatnak elő)

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

Vizsgálatok kimutathatnak még:

- a vérkáliumszint csökkenését
- emelkedett kreatininszintet az Ön vérében
- a vizelet megváltozását

Ritka mellékhatások (ezek a tünetek 1000 betegből legfeljebb 1-nél fordulhatnak elő)

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

A vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása az izomszövet szétesésével, csontlágyulással (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.

- Csontrenszeri problémák. Kombinált antiretrovirális terápiában, például Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-kezelésben részesülő betegeknél egy csontrenszeri betegség, az úgynevezett *oszteonekrózis* (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos kockázati tényezője közé tartozik többek között az ilyen típusú gyógyszerek hosszú ideig történő szedése, kortikoszteroidok szedése, az alkoholfogyasztás, a nagyon gyenge immunrendszer és a túlsúly. Az oszteonekrózis 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 megemelkedhet a testtömeg, valamint a vérzsír-, illetve vércukorszint. Ez részben az egészségi állapot javulásával és az életmód változásával kapcsolatos, a vérsírok esetében pedig néha magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel állhat összefüggésben. Orvosa megvizsgálja ezeket a változásokat.

Gyermekeknél felmerülő egyéb mellékhatások

- Az emtricitabinnal kezelt gyermekeknél nagyon gyakori a bőrelszíneződés, beleértve
 - a bőrfelületen megjelenő sötét foltokat.
- A gyermekeknél gyakran fordul elő az alacsony vörösvértestszám (vérszegénység),
 - 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 beteg tájékoztatóban 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 Zentivát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az első felbontás után legfeljebb 30 °C-on 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 Zentiva?

- **A készítmény hatóanyagai** az emtricitabin és a tenofovir-disoproxil. Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva filmtabletta 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-disoproxilt tartalmaz (ami 291,5 mg tenofovir-disoproxil-foszfátnak vagy 136 mg tenofovirnak felel meg).
- **Egyéb összetevők**
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, talkum, hidrofób kolloid szilícium, magnézium-sztearát
Filmbevonat: polivinil-alkohol, titán-dioxid, makrogol, talkum, indigókármin alumínium lakk (E 132)

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

Az Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg filmtabletta kék, ovális, mindkét oldalán domború, körülbelül 19,35 x 9,75 mm méretű, felezővonal nélküli filmtabletta.

A csomagolás tartalma:

1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály és 3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A tartályok a gyermekbiztonsági zárókupak lenyomásával és az óramutató járásával ellenkező irányban történő elfordításával nyithatók.

Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, amit a tabletták védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban van, lenyelni nem szabad.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Csehország

Gyártó

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Románia

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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