

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino (*Emtricitabinum*) ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (*Tenofovirum disoproxilum*) (atitinka 300,7 mg tenofoviro dizoproksilio sukcinato arba 136 mg tenofoviro).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka plėvele dengtos tabletės yra mėlynos, ovalo formos, abipus išgaubtos 20 mm x 10 mm dydžio.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ŽIV-1 infekcijos gydymas

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skirtas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiesiems gydyti skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka taip pat skirtas ŽIV-1 infekuotiems paaugliams, kuriems dėl atsparumo nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) arba toksinio poveikio negalima skirti pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Priešekspozicinė profilaktika (PrEP)

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kartu su saugesnių lytinių santykių praktikavimu skirtas vartoti prieš ekspoziciją profilaktiškai, siekiant sumažinti užsikrėtimo lytiniu keliu plintančia ŽIV-1 infekcija riziką didelės rizikos grupės suaugusiesiems ir paaugliams (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

Dozavimas

ŽIV gydymas suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg: viena tabletė vieną kartą per parą.

ŽIV profilaktika suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg: viena tabletė vieną kartą per parą.

Galima skirti atskirų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio preparatų, skirtų ŽIV-1 infekcijai gydyti, jeigu reikia nutraukti gydymą vienu iš Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka komponentų arba koreguoti jo dozę. Žiūrėkite šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Jeigu po praleistos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozės praėjo ne daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, reikia praleistą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozę suvartoti kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu po praleistos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozės praėjo daugiau kaip 12 valandų bei netrukus reikės vartoti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima; reikia vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 1 valandą nuo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimo vemiamo, reikia suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu vemiamo praėjus daugiau kaip 1 valandai nuo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimo, antros dozės vartoti negalima.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Koreguoti dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Emtricitabinas ir tenofoviras yra šalinami pro inkstus, todėl jų koncentracija padidėja, jeigu inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Suaugusieji, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka asmenims, kurių kreatinino klirensas (KrKl) yra < 80 ml/min., galima skirti tik tuomet, jei galima nauda viršija galimą riziką. Žr. 1 lentelę.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos suaugusiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi

	ŽIV-1 infekcijos gydymas	Priešeksponicinė profilaktika
Lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 50–80 ml/min.)	Remiantis ribotais klinikinių tyrimų duomenimis vartojama vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).	Riboti klinikinių tyrimų duomenys patvirtino, kad ŽIV-1 neinfekuotiems asmenims, kurių KrKl 60–80 ml/min., galima vartoti vieną kartą per parą. Nerekomenduojama vartoti ŽIV-1 neinfekuotiems asmenims, kurių KrKl < 60ml/min., nes vartojimas šiai populiacijai neištirtas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).
Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30–49 ml/min.)	Remiantis emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vienkartinės dozės farmakokinetikos duomenų modeliavimu ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems su įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, rekomenduojama vartoti kas 48 valandas (žr. 4.4 skyrių).	Nerekomenduojama vartoti šios populiacijos žmonėms.
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.) ir hemodializuojami pacientai	Nerekomenduojama vartoti, nes vartojant sudėtinę tabletę negalima tinkamai sumažinti dozės.	Šiai populiacijai vartoti nerekomenduojama.

Vaikai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Jaunesniems kaip 18 metų amžiaus asmenims, turintiems inkstų funkcijos sutrikimų, vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, turintiems kepenų funkcijos sutrikimų, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų dar neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Pageidautina vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka su maistu.

Plėvele dengtas tabletes galima sutrinti ir sumaišyti maždaug su 100 ml vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių ir nedelsiant išgerti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Skyrimas priešekspozicinei profilaktikai asmenims, kurie yra užsikrėtę ŽIV 1 arba apie kurių užsikrėtimą nėra žinoma.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, turintys ŽIV-1 padermių su mutacijomis

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka reikia vengti skirti antiretrovirusinį gydymą gavusiems pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija (žr. 5.1 skyrių).

Bendroji užsikrėtimo ŽIV-1 infekcijomis profilaktikos strategija

Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio ne visada veiksmingai apsaugo nuo užsikrėtimo ŽIV-1. Kiek laiko praeina nuo gydymo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pradžios iki apsaugos pradžios, nežinoma.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka priešekspozicinei profilaktikai galima vartoti tik kaip dalį bendrosios užsikrėtimo ŽIV-1 profilaktikos strategijos, į kurią dar įeina kitos ŽIV-1 profilaktikos priemonės (pvz., pastovus ir teisingas prezervatyvų naudojimas, žinojimas apie užsikrėtimą ŽIV-1, reguliarius tyrimasis dėl kitų lytiškai plintančių infekcijų).

Rezistentiškumo rizika dėl neaptiktos ŽIV-1 infekcijos

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka galima skirti užsikrėtimo ŽIV-1 rizikai sumažinti tik tiems asmenims, kuriems patvirtinta, jog jie nėra užsikrėtę ŽIV (žr. 4.3 skyrių). Jeigu

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojama priešekspozicinei profilaktikai, reikia reguliariai ir dažnai (pvz., ne rečiau kaip kas 3 mėnesius) atliekant sudėtinį antigenų / antikūnų tyrimą tikrinti, siekiant patvirtinti, kad asmenys vis dar nėra užsikrėtę ŽIV.

Vien tik Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nesudaro viso ŽIV-1 gydymo režimo, o vien Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojantiems pacientams, turintiems neaptiktą ŽIV-1 infekciją, atsirado rezistentiškų ŽIV-1 mutacijų.

Jeigu yra klinikinių simptomų, atitinkančių ūminę virusinę infekciją, ir įtariama, kad neseniai (< 1 mėn.) galėjo būti kontaktas su ŽIV-1, reikia atidėti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimą bent vienam mėnesiui ir prieš pradedant vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka priešekspozicinei profilaktikai reikia pakartotinai įsitikinti, jog asmuo nėra užsikrėtęs ŽIV-1.

Nurodymų laikymosi svarba

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka veiksmingumas mažinant užsikrėtimo ŽIV-1 riziką stipriai susijęs su nurodymų laikymusi, kuri patvirtina išmatuojama vaisto koncentracija kraujyje (žr. 5.1 skyrių). ŽIV-1 neužsikrėtusiems asmenims reikia primygtinai nurodyti griežtai laikytis rekomenduojamo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozavimo režimo.

Pacientai, infekuoti hepatito B ar C virusu

ŽIV-1 infekuoti, lėtiniu hepatitu B ar C sergantys ir antiretrovirusinį gydymą gaunantys pacientai turi padidėjusią riziką pasireikšti sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms kepenims, kurios gali būti mirtinos. Jei pacientas yra infekuotas ir hepatito B virusu (HBV) arba hepatito C virusu (HCV), gydytojas turi vadovautis priimtais ŽIV infekcijos gydymo nurodymais.

Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio saugumas ir veiksmingumas vartojant priešekspozicinei profilaktikai pacientams, sergantiems HBV ar HCV infekcijomis, neištirti.

Jeigu tuo pat metu yra skiriamas antivirusinis hepatito B ar C gydymas, žiūrėkite šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas. Taip pat žr. toliau poskyrį „*Vartojimas kartu su ledipasviru ir sofosbuviru arba sofosbuviru ir velpatasviru*“.

Tenofoviras dizoproksilis skirtas HBV gydyti, o farmakodinamikos tyrimų metu nustatytas emtricitabino veiksmingumas prieš HBV, tačiau emtricitabino/tenofoviro disoproksilio saugumas ir veiksmingumas lėtine HBV infekcija sergantiems pacientams specialiai neištirti.

Nutraukus gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pacientams, kurie yra infekuoti HBV, gali pasireikšti sunkių hepatito paūmėjimo atvejų. Mažiausiai kelis mėnesius po gydymo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nutraukimo HBV infekuotus pacientus reikia atidžiai stebėti atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus. Esant poreikiui, hepatito B gydymas turi būti atnaujinamas. Pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes po gydymo pasireiškiantis hepatito paūmėjimas gali sukelti kepenų veiklos nepakankamumą.

Kepenų ligos

Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems sunkiomis kepenų ligomis, neištirti. Pacientams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, tenofoviro farmakokinetika buvo tirta ir nustatyta, kad dozės koreguoti nereikia. Emtricitabino farmakokinetika pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, tirta nebuvo. Tačiau, remiantis minimaliu emtricitabino metabolizmu kepenyse ir jo šalinimu pro inkstus, mažai tikėtina, kad sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu pacientams reikėtų koreguoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), dažniau pasitaiko kepenų funkcijos sutrikimų, todėl reikia atitinkamai sekti jų būklę. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti dėl laikino ar visiško gydymo nutraukimo.

Poveikis inkstams ir kaulams suaugusiems

Poveikis insktams

Emtricitabinas ir tenofoviras daugiausiai šalinami pro inkstus, juos filtruojant glomeruluose ir aktyviai sekretuojant inkstų kanalėliuose. Vartojant tenofovirą dizoproksilį buvo nustatyta inkstų funkcijos nepakankamumo, inkstų funkcijos sutrikimo, padidėjusio kreatinino kiekio, hipofosfatemijos ir proksimalinės tubulopatijos (įskaitant Fanconi sindromą) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Prieš pradėdant vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ŽIV-1 infekcijai gydyti arba

priešekspozicinei profilaktikai, rekomenduojama visiems asmenims apskaičiuoti kreatinino klirensą.

Asmenims, kuriems nėra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, rekomenduojama inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) tirti po dviejų – keturių vartojimo savaitių, po trijų vartojimo mėnesių ir paskui kas tris – šešis mėnesius.

Asmenims su inkstų funkcijos sutrikimo rizika reikalingas dažnesnis inkstų funkcijos stebėjimas.

Taip pat žr. toliau poskyrį „*Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais*“.

Inkstų funkcijos sutrikimų gydymas ŽIV-1 infekuotiems pacientams

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja iki < 50 ml/min. bet kuriam pacientui, gaunančiam Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai ištirti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje bei gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių apie proksimalinę tubulopatiją). Jeigu paciento kreatinino klirensas sumažėja iki < 50 ml/min. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja iki $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), reikia nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio saugumas inkstams buvo tiriamas tik labai ribotam skaičiui ŽIV-1 infekuotų pacientų, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi (kreatinino klirensas < 80 ml/min.). ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 30–49 ml/min., rekomenduojama koreguoti dozavimo intervalą (žr. 4.2 skyrių). Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad ilgesnis dozavimo intervalas nėra optimalus ir gali padidinti toksinį poveikį bei sąlygoti netinkamą atsaką. Be to, atliekant nedidelį klinikinį tyrimą pacientų pogrupyje su kreatinino klirensu nuo 50 iki 60 ml/min., kuriems tenofoviro disoproksilio bei emtricitabino derinys buvo skiriamas kas 24 valandas, nustatyta 2–4 kartus didesnė tenofoviro ekspozicija ir inkstų funkcijos pablogėjimas (žr. 5.2 skyrių). Todėl atvejais, kai Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skiriama pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 60 ml/min., reikia nuodugniai įvertinti naudos ir rizikos santykį bei atidžiai stebėti inkstų funkciją. Be to, reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą tiems Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gydomiems pacientams, kuriems laikotarpis tarp atskirų dozių vartojimo yra ilgesnis. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), bei pacientams, kuriems reikalinga hemodializė, nes vartojant sudėtinę tabletę negalima tinkamai sumažinti dozės (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimų gydymas priešekspozicinei profilaktikai

Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio tyrimų su ŽIV-1 neinfekuotais asmenimis, kurių kreatinino klirensas yra < 60 ml/min., neatlikta, todėl šis vaistas nerekomenduojamas šios populiacijos žmonėms. Jeigu fosfatų kiekis serume yra $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja iki < 60 ml/min. bet kuriam asmeniui, gaunančiam Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka priešekspozicinei profilaktikai, vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai ištirti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių apie proksimalinę tubulopatiją). Jeigu asmens kreatinino klirensas sumažėja iki < 60 ml/min. ar fosfatų kiekis serume sumažėja iki $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), reikia nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Nuspręsti dėl poreikio nutraukti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimą taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Poveikis kaulams

Kaulų pokyčiai pavyzdžiui, osteomaliacija, galinti pasireikšti nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir retais atvejais prisidėti prie kaulų lūžių, gali būti susiję su tenofoviro disoproksilio sukelta proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu įtariamai arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į atitinkamą specialistą patarimo.

ŽIV-1 infekcijos gydymas

Atsitiktinių imčių kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kurie truko iki 144 savaičių, skiriant tenofovirą dizoproksilį ŽIV arba HBV infekuotiems pacientams, stebėtas kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimas. Šis KMT sumažėjimas paprastai pagerėdavo, nutraukus gydymą. Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas tenofoviru dizoproksiliu kaip dalis gydymo sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Apskritai, atsižvelgiant į su tenofoviru dizoproksiliu siejamus kaulų pokyčius ir tai, kad ilgalaikių duomenų apie tenofoviro dizoproksilio įtaką kaulų sveikatai ir lūžių rizikai nepakanka, osteoporozę sergantiems arba kaulų lūžių patyrusiems pacientams reikia apsvarstyti galimybę skirti kitą gydymą.

Priešekspozicinė profilaktika

Klinikiniuose tyrimuose su ŽIV-1 neinfekuotais asmenimis nustatytas nedidelis KMT sumažėjimas. Tyrime, kuriame dalyvavo 498 vyrai, pacientams, kasdien profilaktiškai vartojusiems emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio ($n = 247$), vidutinis klubų, stuburo, šlaunikaulio kaklelio ir šlaunikaulio gūbrio KMT pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės siekė nuo $-0,4\%$ iki $-1,0\%$, palyginti su placebo ($n = 251$).

Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijai

Ilgalaikis tenofoviro dizoproksilio poveikis inkstams ir kaulams gydant ŽIV-1 infekciją vaikų populiacijoje ir emtricitabino/tenofoviro poveikis inkstams ir kaulams, kai jo skiriama neinfekuotiems paaugliams priešekspozicinei profilaktikai, kelia tam tikrų abejonių (žr. 5.1 skyrių). Be to, negalima visiškai užtikrinti, kad nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą ŽIV-1 gydymui arba nutraukus emtricitabino/tenofoviro vartojimą priešekspozicinei profilaktikai toksinis poveikis inkstams išnyks.

Siekiant įvertinti emtricitabino/tenofoviro vartojimo ŽIV-1 infekcijos gydymui arba priešekspozicinei profilaktikai naudos ir rizikos santykį, parinkti tinkamą stebėjimą gydymo metu (įskaitant sprendimą nutraukti gydymą) ir svarstant papildomo gydymo poreikį konkrečiu atveju, rekomenduojama taikyti daugiadalykį metodą.

Vartojant emtricitabiną/tenofovirą priešekspozicinei profilaktikai, per kiekvieną vizitą reikia iš naujo įvertinti, ar asmenims vis dar yra didelė ŽIV-1 infekcijos rizika. Būtina palyginti ŽIV-1 infekcijos riziką ir galimą poveikį inkstams bei kaulams vartojant Truvada ilgą laiką.

Poveikis inkstams:

Gauta pranešimų apie klinikiniame tyrime GS-US-104-0352 ŽIV-1 infekuotiems vaikams nuo 2 iki < 12 metų pasireiškusias nepageidaujamas inkstų reakcijas, susijusias su proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Prieš pradėdant vartoti emtricitabiną/tenofovirą ŽIV-1 gydymui arba priešekspozicinei profilaktikai reikia įvertinti inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) ir ją stebėti vaisto vartojimo metu, kaip ir suaugusiems (žr. pirmiau).

Inkstų funkcijos sutrikimų gydymas

Patvirtinus, kad fosfatų kiekis serume yra $< 3,0$ mg/dl ($0,96$ mmol/l), bet kuriam pacientui vaikui, gaunančiam Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai iširti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių apie proksimalinę tubulopatiją). Jeigu įtariami arba aptinkami inkstų pokyčiai, reikia kreiptis į nefrologą dėl galimo emtricitabino/tenofoviro vartojimo nutraukimo. Nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Skyrimas kartu ir toksinio poveikio inkstams rizika

Taikomos tokios pačios rekomendacijos kaip suaugusiems (žr. poskyrį „Vartojimas kartu su kitais

vaistiniais preparatais“ toliau).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Jaunesniems kaip 18 metų asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių). Gydymo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima pradėti pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir reikia nutraukti pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutriko vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Poveikis kaulams

Dėl tenofoviro dizoproksilio vartojimo gali sumažėti KMT. Su tenofoviro dizoproksilio poveikiu susijusių KMT pokyčių įtaka ilgalaikiai kaulų sveikatai ir būsimų kaulų lūžių rizikai nėra aiški (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu įtariamai arba aptinkami kaulų pokyčiai bet kuriam emtricitabino/tenofoviro vartojančiam pacientams vaikams, reikia kreiptis į endokrinologą ir (arba) nefrologą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Tiriant lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje reikia vadovautis nustatytomis ŽIV gydymo gairėmis. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir/ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius sąlyginai patogeniškus ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tai gali būti citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir/arba židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Opportunistinės infekcijos

ŽIV-1 infekuotiems pacientams, vartojantiems Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ar bet koki

kitą antiretrovirusinį vaistą, gali ir toliau vystytis oportunistinės infekcijos ar kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl tokių pacientų klinikinę būklę turi atidžiai stebėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius su ŽIV infekcija susijusiomis ligomis.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Reikia vengti skirti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kartu su nefrotoksinais vaistais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti (žr. 4.5 skyrių). Jeigu yra būtina skirti kartu su nefrotoksinais vaistiniais preparatais, inkstų funkciją reikia stebėti kas savaitę.

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu ir kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, nustatyti ūminio inkstų nepakankamumo atvejai. Jei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skiriamas kartu su NVNU, reikia tinkamai stebėti inkstų funkciją.

Didesnė inkstų funkcijos sutrikimo rizika nustatyta ŽIV-1 infekuotiems pacientams, vartojantiems tenofovirą dizoproksilio kartu su ritonaviru arba kobicistatu sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Šiems pacientams reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių). ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, tenofoviro dizoproksilio vartojimą kartu su sustiprintu proteazių inhibitoriumi reikia atidžiai įvertinti.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro alafenamido ar kitų citidino analogų, tokių kaip lamivudinas (žr. 4.5 skyrių). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima vartoti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Vartojimas kartu su ledipasviru ir sofosbuviru, sofosbuviru ir velpatasviru arba sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru

Nustatyta, kad vartojant tenofovirą dizoproksilį kartu su ledipasviru / sofosbuviru arba sofosbuviru, velpatasviru arba sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru padidėja tenofoviro koncentracija plazmoje, ypač kartu taikant ŽIV gydymo schemą, į kurią įeina tenofoviras dizoproksilio ir farmakokinetiką stiprinanti medžiaga (ritonaviras arba kobicistatas).

Tenofoviro dizoproksilio saugumas kartu vartojant ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą ir farmakokinetiką stiprinančią medžiagą neištirtas. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su vartojimu kartu, ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų disfunkcijos rizika. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą kartu su tenofoviru dizoproksiliu ir sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi, nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofoviru dizoproksiliu.

Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu

Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Gydymas trimis nukleozidais

Esama pranešimų apie dažno virusologinio gydymo neefektyvumo ir atsparumo atsiradimo ankstyvoje stadijoje atvejus, tenofoviru dizoproksiliu gydant ŽIV-1 infekuotus pacientus vieną kartą per parą

kartu su lamivudinu ir abakaviru, taip pat kartu su lamivudinu ir didanozinu. Lamivudinas ir emtricitabinas struktūriškai labai panašūs, taip pat panaši šių dviejų medžiagų farmakokinetika ir farmakodinamika. Todėl tos pačios problemos gali pasireikšti ir vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kartu su trečiuoju nukleozidų analogu.

Senyvi pacientai

Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio poveikis vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims tirtas nebuvo. Vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija, todėl Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skirti senyviems asmenims reikia atsargiai.

Laktozė

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtyje yra emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, todėl visos vaistų tarpusavio sąveikos, nustatytos kiekvienai iš šių medžiagų individualiai, gali pasireikšti ir vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Kartu vartojamų emtricitabino ir tenofoviro, lyginant su vartojamais atskirai, farmakokinetikos pokyčių esant pastoviai koncentracijai nebuvo.

In vitro ir klinikiniai farmakokinetinės sąveikos tyrimų rezultatai parodė, kad su CYP450 veikimu susijusios emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų sąveikos galimybė yra maža.

Kartu vartoti nerekomenduojama

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro alafenamido arba su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas (žr. 4.4 skyrių). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima vartoti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Didanozinas

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių ir 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus

Kadangi emtricitabinas ir tenofoviras pirmiausiai šalinami per inkstus, todėl Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimas kartu su inkstų funkciją slopinančiais ir dėl aktyvios kanalėlių sekrecijos konkuruojančiais vaistais (pvz., cidofoviru) gali padidinti emtricitabino, tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume.

Reikia vengti skirti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kartu su nefrotoksinais vaistais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Kai kurie tokių vaistų pavyzdžiai: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

Kita sąveika

Sąveikos tarp emtricitabino/tenofoviro disoproksilio ar atskiros (-ų) jo sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) ir kitų vaistinių preparatų yra žemiau pateiktoje 2 lentelėje. Joje naudojamos santrumpos: padidėjimas - „↑“, sumažėjimas - „↓“, jei pokyčio nebuvo - „↔“, du kartus per parą „b.i.d.“ ir vieną kartą per parą - „q.d.“. Jei yra žinomas, skliausteliuose pateikiamas ir 90 % pasikliautinis intervalas.

2 lentelė. Emtricitabino/tenofoviro disoproksilio ar atskiros(-ų) sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
ANTIINFЕКCINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 iki ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 iki ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 iki ↑ 10) Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Atazanaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Darunaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Lopinaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviras/ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % (nuo ↑ 25 iki ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (nuo ↑ 37 iki ↑ 66)	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Lopinaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
NATI		

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Didanozinas/tenofoviras dizoproksilis	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	Nerekomenduojama kartu vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ir didanozino (žr. 4.4 skyrių). Padidėjusi sisteminė didanozino ekspozicija gali padidinti su didanozino vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką. Retai buvo pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, iš kurių keli buvo mirtini. Kartu vartojant tenofovira dizoproksilį ir 400 mg didanozino dozę kasdien, buvo stebimas reikšmingas CD4 ląstelių kiekio sumažėjimas, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl ko didėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino kiekis. Skiriant iki 250 mg sumažintą didanozino dozę kartu su tenofoviru dizoproksiliu, buvo dažnai stebimas virusologinis neefektyvumas keliuose išbandytuose ŽIV-1 infekcijos gydymo deriniuose.
Didanozinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Lamivudinas / tenofoviras dizoproksilis	Lamivudinas: AUC: ↓ 3 % (nuo ↓ 8 iki ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (nuo ↓ 44 iki ↓ 12) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 15 iki ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (nuo ↓ 96 iki ↑ 108) C _{min} : NA	Lamivudino ir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kartu vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Efavirenzas / tenofoviras dizoproksilis	Efavirenzas: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 7 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 2) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↓ 1 % (nuo ↓ 8 iki ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (nuo ↓ 6 iki ↑ 22) C _{min} : NA	Efavirenzos dozės koreguoti nereikia.
ANTIINFKCIINIAI		
Antivirusinės medžiagos nuo hepatito B viruso (HBV)		

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Adefoviro dipivoksilis / tenofoviras dizoproksilis	Adefoviro dipivoksilis: AUC: ↓ 11 % (nuo ↓ 14 iki ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (nuo ↓ 13 iki ↓ 0) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↓ 2 % (nuo ↓ 5 iki ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (nuo ↓ 7 iki ↑ 6) C _{min} : NA	Adefoviro dipivoksilio ir Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka kartu vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Antivirusinės medžiagos nuo hepatito C viruso		
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + darunaviras/ritonaviras (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.) ¹	Ledipasviras: AUC: ↑ 96 % (nuo ↑ 74 iki ↑ 121) C _{max} : ↑ 68 % (nuo ↑ 54 iki ↑ 84) C _{min} : ↑ 118 % (nuo ↑ 91 iki ↑ 150) Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 49) Atazanaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % (nuo ↑ 45 iki ↑ 84) Ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % (nuo ↑ 27 iki ↑ 64) Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % (nuo ↑ 37 iki ↑ 58) C _{min} : ↑ 47 % (nuo ↑ 38 iki ↑ 57)	Dėl tenofoviro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas. Jei kitų alternatyvų nėra, toki derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + darunaviras/ritonaviras (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.) ¹	Ledipasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuviras: AUC: ↓ 27 % (nuo ↓ 35 iki ↓ 18) C _{max} : ↓ 37 % (nuo ↓ 48 iki ↓ 25) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dėl tenofoviro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 63) Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 50 % (nuo ↑ 42 iki ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (nuo ↑ 54 iki ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (nuo ↑ 49 iki ↑ 70)	farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (nuo ↓ 43 iki ↑ 24) Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % (nuo ↑ 77 iki ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (nuo ↑ 56 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (nuo ↑ 137 iki ↑ 197)	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)	Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % (nuo ↑ 31 iki ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (nuo ↑ 74 iki ↑ 110)	4.4 skyrių).
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + dolutegraviras (50 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.) ¹	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS 331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegraviras AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 65% (↑ 59 to ↑ 71) C _{max} : ↔: ↑ 61% (↑ 51 to ↑ 72) C _{min} : ↑ 115% (↑ 105 to ↑ 126)	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanaviras/ritonaviras (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabinas/ tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS 331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 37 to ↑ 49)	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / ledipasviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas,

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	Velpatasviras: AUC: ↑ 142% (↑ 123 to ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 to ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 to ↑ 350) Atazanaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 to ↑ 61) Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 to ↑ 44) Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 to ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 to ↑ 48)	įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / ledipasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + darunaviras/ritonaviras (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabinas/tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓ 28% (↓ 34 to ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 to ↓ 29) GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 to ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 39% (↑ 33 to ↑ 44) C _{max} : ↑ 55% (↑ 45 to ↑ 66) C _{min} : ↑ 52% (↑ 45 to ↑ 59)	
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + lopinaviras/ritonaviras (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabinas/ tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓ 29% (↓ 36 to ↓ 22) C _{max} : ↓ 41% (↓ 51 to ↓ 29) GS 331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% (↓ 41 to ↓ 17) C _{min} : ↑ 63% (↑ 43 to ↑ 85) Lopinaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% (↑ 27 to ↑ 57) C _{min} : ↔	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir lopinaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviro ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviras (400 mg b.i.d) + emtricitabinas/ tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS 331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg dozėmis)
	C_{min}: ↔ Raltegraviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 to ↑ 48) Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40% (↑ 34 to ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 to ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 to ↑ 79)	
Sofosbuviras /velpatasviras / voksilapreviras (400 mg /100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunaviras (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoprosilis (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilapreviras: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonaviras: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 %	Padidėjus tenofoviro ekspozicijai plazmoje kartu vartojant tenofovirą dizoprosilį su sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru bei darunaviru ir ritonaviru, gali sustiprėti su tenofoviru dizoprosiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoprosilio saugumas, jį skiriant kartu su sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru bei farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru ar kobicistatu), nenustatytas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	C_{min}: ↑ 47 % Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 to ↑ 67) GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↓ 53% (↓ 61 to ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 to ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 to ↓ 48) Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 81% (↑ 68 to ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 to ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 to ↑ 143)	Kartu vartojant sofosbuvirą / velpatasvirą ir efavirenzą, tikėtinas velpatasviro koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. Gydyto sofosbuviru / velpatasviru nerekomenduojama derinti su gydymo režimais, kurių metu vartojama efavirenzos.
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksilu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	Tenofoviras: AUC: ↑ 40% (↑ 34 to ↑ 46) C _{max} : ↑ 44% (↑ 33 to ↑ 55) C _{min} : ↑ 84% (↑ 76 to ↑ 92)	
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (nuo ↓ 40 iki ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (nuo ↓ 30 iki ↑ 16) Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (nuo ↑ 8 iki ↑ 45) C _{min} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Ribavirinas / tenofoviras dizoproksilis	Ribavirinas: AUC: ↑ 26 % (nuo ↑ 20 iki ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (nuo ↓ 11 iki ↑ 1) C _{min} : NA	Ribavirino dozės koreguoti nereikia.
Antivirusinės medžiagos nuo pūslelinės viruso		
Famcikloviras / emtricitabinas	Famcikloviras: AUC: ↓ 9 % (nuo ↓ 16 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (nuo ↓ 22 iki ↑ 11) C _{min} : NA Emtricitabinas: AUC: ↓ 7 % (nuo ↓ 13 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (nuo ↓ 20 iki ↑ 1) C _{min} : NA	Famcikloviro dozės koreguoti nereikia.
Antimikobakteriniai preparatai		
Rifampicinas / tenofoviras dizoproksilis	Tenofoviras: AUC: ↓ 12 % (nuo ↓ 16 iki ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (nuo ↓ 22 iki ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (nuo ↓ 12 iki ↓ 9)	Dozės koreguoti nereikia.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Norgestimatas / etinilestradiolis / tenofoviras dizoproksilis	Norgestimatas: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 32 iki ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (nuo ↓ 27 iki ↑ 24) C _{min} : NA Etinilestradiolis AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 0)	Norgestimato / etinilestradiolio dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinasis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
	C _{max} : ↓ 6 % (nuo ↓ 13 iki ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 6)	
IMUNOSUPRESANTAI		
Takrolimusas / tenofoviras dizoproksilis/ emtricitabinas	Takrolimusas: AUC: ↑ 4 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 9) C _{min} : NA Emtricitabinas: AUC: ↓ 5 % (nuo ↓ 9 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (nuo ↓ 17 iki ↓ 5) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↑ 6 % (nuo ↓ 1 iki ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (nuo ↑ 1 iki ↑ 27) C _{min} : NA	Takrolimuzo dozės koreguoti nereikia.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas / tenofoviras dizoproksilis	Metadonas: AUC: ↑ 5 % (nuo ↓ 2 iki ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 14) C _{min} : NA	Metadono dozės koreguoti nereikia.

NA = neapskaičiuota.

N/A = netaikoma.

¹ Duomenys gauti vaistinio preparato skiriant vienu metu su ledipasviru / sofosbuviru. Vartojant ne vienu metu (su 12 val. pertrauka), gauti panašūs rezultatai.

² Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

³ Tyrimas atliktas papildomai skiriant 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta HCV infekuotiems pacientams numatoma voksilapreviro ekspozicija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug duomenų (duomenys daugiau nei 1 000 nėštumų baigtis) nerodo su emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksiliu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Todėl jei būtina, galima apsvarstyti Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Krka vartojimą nėštumo metu.

Žindymas

Nustatyta, kad emtricitabinas ir tenofoviras išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nėra pakankamai duomenų apie emtricitabino ir tenofoviro poveikį naujagimiams/kūdikiams. Todėl Emtricitabine/tenofovir disoproksil Krk neturi būti vartojamas žindymo metu.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie emtricitabino/tenofoviro dizoproksilisilio poveikį žmonėms. Tyrimai su gyvūnais emtricitabino arba tenofoviro dizoproksilio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau asmenis reikia informuoti, kad gydant emtricitabinu ir tenofoviru dizoprosiliumi stebėti galvos svaigimai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

ŽIV-1 infekcija

Manoma, kad dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšys su emtricitabinu ir (arba) tenofoviru dizoprosiliumi galimas arba tikėtinas, atvirame, atsitiktinių imčių klinikiniam tyrimui suaugusiems (GS-01-934; žr. 5.1 skyrių) buvo pykinimas (12 %) ir viduriavimas (7 %). Emtricitabino ir tenofovro dizoprosilio saugumo pobūdis šiame tyrimo atitiko ankstesnę gydymo patirtį su šiais vaistais, kai kiekvienas buvo skiriamas derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Priešeksponicinė profilaktika

Atlikus du atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamus tyrimus (iPrEx, Partners PrEP), kuriuose 2 830 ŽIV-1 neinfekuotų suaugusiųjų vartojo emtricitabino/tenofovro dizoprosilio kartą per parą priešeksponicinei profilaktikai, naujų nepageidaujamų reakcijų į emtricitabino/tenofovro dizoprosilio nenustatyta. Pacientų stebėjimo mediana sudarė atitinkamai 71 savaitę ir 87 savaites. Emtricitabino/tenofovro dizoprosilio grupėje iPrEx tyrimo metu dažniausia nepageidaujama reakcija buvo galvos skausmas (1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšį su gydymu tenofovro dizoprosilio ir emtricitabino komponentais bent jau galima įtarti remiantis klinikinio tyrimo rezultatais ir duomenimis apie ŽIV-1 infekuotus pacientus, gautais įdiegus vaistą į rinką, išvardytos toliau esančioje 3 lentelėje pagal organų sistemas ir dažnumą. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Reakcijos apibūdinamos kaip labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) arba retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

3 lentelė. Su atskirų tenofovro dizoprosilio ir emtricitabino komponentų vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų santrauka, remiantis klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką gautais duomenimis

Dažnis	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoprosilis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:</i>		
Dažni:	neutropenija	
Nedažni:	anemija ²	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>		
Dažni:	alerginės reakcijos	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:</i>		
Labai dažni:		hipofosfatemija ¹
Dažni:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Nedažni:		hipokalemija ¹
Reti:		laktacidozė
<i>Psichikos sutrikimai:</i>		
Dažni:	nemiga, nenormalūs sapnai	
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>		
Labai dažni:	galvos skausmas	galvos svaigimas
Dažni:	galvos svaigimas	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>		
Labai dažni:	viduriavimas, pykinimas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas

Dažnis	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoproksilis
Dažni:	padidėjęs amilazės taip pat ir kasos amilazės aktyvumas, padidėjęs serumo lipazės aktyvumas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija	pilvo skausmas, dujų susikaupimas, pilvo pūtimas
Nedažni:		pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:</i>		
Dažni:	padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) kiekis serume ir (arba) padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) kiekis serume, hiperbilirubinemija	padidėjęs transaminazių kiekis
Reti:		kepenų steatozė, hepatitas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>		
Labai dažni:		bėrimas
Dažni:	pūslinis ir pūlinis bėrimas, makulopapulinis bėrimas, bėrimas, niežulys, dilgėlinė, odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija) ²	
Nedažni:	angioedema ³	
Reti:		angioedema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>		
Labai dažni:	padidėjęs kreatininezės aktyvumas	
Dažni:		sumažėjęs kaulų mineralinis tankis
Nedažni:		rabdomiolizė ¹ , raumenų silpnumas ¹
Reti:		osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukelianti lūžius) ^{1,3} , miopatija ¹
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:</i>		
Nedažni:		padidėjęs kreatinino kiekis, proteinurija, proksimalinė inkstų tubulopatija, įskaitant Fanconi sindromą
Reti:		inkstų nepakankamumas (ūminis ir lėtinis), ūmi tubulinė nekrozė, nefritas (įskaitant ūmų intersticinį nefritą) ³ , nefrogeninis necukrinis diabetas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>		
Labai dažni:		astenija
Dažni:	skausmas, astenija	

¹ Ši nepageidaujama reakcija gali pasireikšti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Jeigu nėra šios būklės, manoma, kad reakcija nėra susijusi su tenofoviro dizoproksilio vartojimu.

² Dažnai pasitaikė anemija ir labai dažnai – odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija), kai emtricitabinas buvo skiriamas vaikams.

³ Ši nepageidaujama reakcija nustatyta po vaisto pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta emtricitabino atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų su ŽIV infekuotais suaugusiais ar vaikais metu ar atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų, ar tenofoviro dizoproksilio išplėstinio vartojimo programos tenofovirui dezoproksiliui metu. Dažnio kategorija „nedažni“ buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, vartojusių emtricitabiną atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, skaičiumi (n=1 563) ar tenofovirą dizoproksilį randomizuotų kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir išplėstinio vartojimo programos metu, skaičiumi (n=7 319).

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gali pakenkti inkstams, rekomenduojama stebėti pacientų inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių). Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praeidavo arba susilpnėdavo, nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo, kreatinino klirenso sumažėjimas visiškai nepaėjo. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika (pvz., pacientams,

kuriems yra pradinių inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, pažengusi ŽIV liga, arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinius vaistus), yra padidėjusi rizika, kad inkstų funkcijos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Laktatacidozė

Vartojant vien tik tenofoviro dizoproksilio arba jį derinant su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, buvo gauta pranešimų apie laktatacidozės atvejus. Pacientams, kuriems yra predisponuojančių veiksnių, tokių kaip nekompensuota kepenų liga, arba pacientams, kartu vartojantiems laktatacidozę skatinančių vaistinių preparatų, gydant tenofovirusu dizoproksiliu kyla padidėjusi sunkios laktatacidozės rizika, įskaitant mirtinus atvejus.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias infekcijas, sukeltas sąlyginai patogeninių mikroorganizmų. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su emtricitabinu, vertinimas pagrįstas trijų tyrimų, kuriuose dalyvavo vaikai (n = 169), patirtimi. Jų metu anksčiau negydyti (n = 123) ir anksčiau gydyti (n = 46) ŽIV infekuoti pacientai vaikai nuo 4 mėnesių iki 18 metų buvo gydomi emtricitabinu kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Be suaugusiesiems nustatytų nepageidaujamų reakcijų, pacientams vaikams klinikiniuose tyrimuose dažniau nei suaugusiesiems pasireiškė anemija (9,5 %) ir odos spalvos pokyčiai (31,8 %) (žr. *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* 4.8 skyriuje).

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofovirusu dizoproksiliu, vertinimas pagrįstas dviejų atsitiktinių imčių tyrimų (tyrimų GS-US-104-0321 ir GS-US-104-0352) duomenimis. Juose dalyvavo 184 ŽIV-1 infekuoti pacientai vaikai (nuo 2 iki < 18 metų), kurie buvo gydomi tenofovirusu dizoproksiliu (n = 93) arba placebo / lyginamąja veikliąja medžiaga (n = 91) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais 48 savaites (žr. 5.1 skyrių). Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tenofovirusu dizoproksiliu gydytiems pacientams vaikams, atitiko nustatytas suaugusiesiems tenofoviro dizoproksilio klinikinių tyrimų metu (žr. *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* 4.8 skyriuje ir 5.1 skyrių).

Pranešta apie pacientams vaikams sumažėjusį KMT. ŽIV-1 infekuotiems paaugliams (nuo 12 iki < 18 metų) KMT Z rodikliai, nustatyti tenofovirusu dizoproksiliu gydomiems tiriamiesiems, buvo mažesni nei placebo vartojusių tiriamųjų. ŽIV-1 infekuotiems vaikams (nuo 2 iki 15 metų) KMT Z rodikliai, nustatyti į tenofoviro dizoproksilio grupę perėjusiems tiriamiesiems, buvo mažesni nei tiriamųjų, kuriems toliau buvo taikomas gydymo režimas, kurio sudėtyje buvo stavudino arba zidovudino (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Tyrimo GS-US-104-0352 dalyvavusių 89 ŽIV-1 infekuotų pacientų vaikų, kurių amžiaus mediana buvo 7 metai (nuo 2 iki 15 metų intervalas), tenofoviro dizoproksilio vartojimo trukmės mediana buvo 331 savaitė. Aštuoniems iš 89 pacientų (9,0 %) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviro dizoproksilio vartojimą nutraukė.

Septynių pacientų apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertės buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m². Iš jų 3 pacientams gydymo metu kliniškai reikšmingai sumažėjo apskaičiuotasis GFG, kuris nutraukus tenofovirą dizoproksilio vartojimą padidėjo.

Kitos ypatingos populiacijos

Asmenys, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kadangi tenofoviras dizoproksilis gali sukelti toksinį poveikį inkstams, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojantiems suaugusiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Jaunesniems kaip 18 metų asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

ŽIV ir kartu HBV arba HCV infekuoti pacientai

GS-01-934 tyrime nepageidaujamų emtricitabino ir tenofovirą dizoproksilio reakcijų pobūdis nedideliame skaičiui ŽIV infekuotų pacientų, kurie buvo kartu infekuoti ir HBV (n=13) arba HCV (n=26), buvo panašus kaip ir pacientams, infekuotiems tik ŽIV. Tačiau pirmoje pacientų grupėje, kaip ir galima buvo tikėtis, dažniau nei vien tik ŽIV infekuotų pacientų grupėje, padidėja AST ir ALT aktyvumas.

Hepatito paūmėjimo atvejai po visiško gydymo nutraukimo

HBV infekuotiems pacientams klinikinių ir laboratorinių hepatito požymių atsirado po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju asmenį reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 skyrių) ir, jeigu reikia, taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą.

Iki 30 % emtricitabino ir maždaug 10 % tenofovirą dozės gali būti pašalinta taikant hemodializę. Nėra žinoma, ar emtricitabinas ir tenofoviras gali būti pašalinti peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistai; priešvirusiniai vaistai, skirti ŽIV infekcijoms gydyti, deriniai. ATC kodas: J05AR03

Veikimo mechanizmas

Emtricitabinas yra nukleozido citidino analogas. Tenofoviras dizoproksilis *in vivo* yra konvertuojamas į tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfatas (nukleotidas), adenoizino monofosfato analogas. Tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras yra specifiskai aktyvūs prieš žmogaus imunodeficitą virusą (ŽIV-1 ir ŽIV-2) bei hepatito B virusą.

Emtricitabinas ir tenofoviras ląstelių fermentų fosforilinami iki emtricitabino trifosfato ir tenofovirą difosfato. *In vitro* tyrimai rodo, kad būdami kartu ląstelėse tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras gali būti visiškai fosforilinami. Emtricitabino trifosfatas ir tenofovirą difosfatas konkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, dėl ko nutrūksta DNR grandinė.

Tiek emtricitabino trifosfatas, tiek tenofoviro difosfatas silpnai slopina žinduolių DNR polimerazę ir neturi toksinio poveikio mitochondrijoms *in vitro* ir *in vivo*.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Vartojant emtricitabiną kartu su tenofoviru *in vitro* stebėtas sinergistinis antivirusinis poveikis. Kombinuotame tyrime su proteazių inhibitoriais ir su nukleozidų ir nenukležidų analogų ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, buvo stebimas adityvus - sinergistinis veikimas.

Rezistentiškumas

In vitro

Rezistentiškumas *in vitro* kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams emtricitabinui išsivysto dėl M184V/I mutacijos arba tenofovirui dėl K65R mutacijos. Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I mutacija pasižymi kryžminiu rezistentiškumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui. K65R mutaciją gali selekcionuoti abakaviras ar didanozinas, kas sąlygoja sumažėjusį jautrumą šioms medžiagoms be to lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui. Tenofoviro dizoproksilio reikia vengti skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija. Be to, tenofoviras selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštinėje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą abakavirui, emtricitabinui, lamivudinui ir tenofovirui. Pacientai, kurių ŽIV-1 turėjo tris ar daugiau su timidino analogais susijusių mutacijų (TAM), įskaitant arba M41L, arba L210W atvirkštinės transkriptazės mutaciją, buvo mažiau jautrūs gydymui tenofoviru dizoproksiliu.

In vivo - ŽIV-1 gydymas

Atvirame atsitiktinių imčių klinikiname tyrime (GS-01-934) su antiretrovirusiniais vaistais dar negydytais pacientais, buvo atliktas plazmos ŽIV-1, išskirto iš visų pacientų, kuriems 48, 96 arba 144 savaitėmis arba ankstyvo tiriamojo vaisto vartojimo nutraukimo metu buvo patvirtintas ŽIV RNR kiekis > 400 kopijų/ml, genotipavimas. Po 144 savaitės:

- M184V/I mutacija nustatyta 2/19 (10,5 %) bandinių, išskirtų iš pacientų emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio/efavirenzos grupės, ir 10/29 (34,5 %) bandinių, išskirtų iš lamivudino/zidovudino/efavirenzos grupės (p vertė < 0,05, Fišerio tikslusis testas, palyginantis visus emtricitabino+tenofoviro dizoproksilio grupės ir lamivudino/zidovudino grupės pacientus).
- Tirtuose virusuose nebuvo K65R arba K70E mutacijos.
- Genotipinis viruso rezistentiškumas efavirenzui, daugiausia K103N mutacija, išsivystė 13/19 (68 %) emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio/efavirenzos grupės pacientams ir 21/29 (72 %) lyginamosios grupės pacientams.

In vivo – priešekspozicinė profilaktika

Plazmos mėginiai iš 2 klinikinių tyrimų su ŽIV-1 neinfekuotais asmenimis (tyrimai iPrEx ir Partners PrEP) išanalizuoti dėl 4 ŽIV-1 variantų, išreiškiančių aminorūgščių pakaitas (t. y. K65R, K70E, M184V ir M184I), kurios gali sukelti atsparumą tenofovirui arba emtricitabinui. Klinikiname tyrime iPrEx serokonversijos, pasireiškusios ŽIV-1 po įtraukimo į tyrimą užsikrėtusiems asmenims, laiku ŽIV-1 variantų, išreiškiančių K65R, K70E, M184V arba M184I, nenustatyta. 3 iš 10 tiriamųjų, įtraukimo į tyrimą metu turėjusiems ūminę ŽIV infekciją, M184I ir M184V mutacijų aptikta 2 iš 2 ŽIV turintiems tiriamiesiems emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 1 iš 8 tiriamųjų placebo grupėje.

Klinikiname tyrime Partners PrEP tiriamiesiems, užsikrėtusiems ŽIV-1 tyrimo metu, ŽIV-1 variantų, išreiškiančių K65R, K70E, M184V arba M184I, serokonversijos metu nenustatyta. 2 iš 14 tiriamųjų, įtraukimo į tyrimą metu turėjusiems ūminę ŽIV infekciją, K65R mutacija aptikta 1 iš 5 ŽIV turinčių tiriamųjų 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės grupėje, o M184V mutacija (susijusi su apstarumu emtricitabinui) aptikta 1 iš 3 ŽIV turinčių tiriamųjų emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio grupėje.

Klinikiniai duomenys

ŽIV-1 infekcijos gydymas

Atviraime, atsitiktinių imčių klinikiniam tyrimui (GS-01-934) antiretrovirusiniais vaistais dar negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, buvo gydyti emtricitabinu, tenofoviru dizoproksiliu ir efavirenzu, kurių kiekvienas skiriamas vieną kartą per parą (n=255), arba fiksuota lamivudino ir zidovudino derinio doze, kai derinys skiriamas du kartus per parą, o efavirenzas - kartą per parą (n=254). Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupės pacientams nuo 96 iki 144 savaitės buvo skirti emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio ir efavirenzas. Pradinės atsitiktinių imčių grupių plazmos ŽIV-1 RNR (5,02 ir 5,00 log₁₀ kopijų/ml) ir CD4 kiekio (233 ir 241 ląstelių/mm³) medianos buvo panašios. Šio tyrimo pirminė veiksmingumo išeitis buvo pasiekti ir daugiau nei 48 savaites išlaikyti ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml koncentraciją. Antrinės veiksmingumo analizės po 144 savaitės įtraukė pacientų su ŽIV-1 RNR < 400 ar < 50 kopijų/ml dalį ir CD4 ląstelių kiekio pokytį, lyginant su pradiniu.

48 savaitės pirminės išeities duomenys parodė, kad emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio ir efavirenzos derinio antivirusinis veiksmingumas didesnis, lyginant su fiksuotu lamivudino, zidovudino ir efavirenzos deriniu, kaip parodyta 4 lentelėje. 144 savaitės antrinės išeities duomenys taip pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. GS-01-934 tyrimo, kuriame antiretrovirusiniais vaistais dar negydytiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, skirtas emtricitabinas, tenofoviras dizoproksilis ir efavirenzas, 48 ir 144 savaitės veiksmingumo duomenys.

	GS-01-934 48 savaičių gydymas		GS-01-934 144 savaičių gydymas	
	Emtricitabinas+ tenofoviras dizoproksilis +efavirenzas	Lamivudinas+ zidovudinas+efavirenzas	Emtricitabinas+ tenofoviras dizoproksilis+efavirenz s*	Lamivudinas + zidovudinas+ efavirenzas
ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml (VAPL)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p vertė	0,002**		0,004**	
% skirtumas (95 % PI)	11 % (nuo 4 % iki 19 %)		13 % (nuo 4 % iki 22 %)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (VAPL)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
p vertė	0,021**		0,082**	
% skirtumas (95 % PI)	9 % (nuo 2 % iki 17 %)		8 % (nuo -1 % iki 17 %)	
Vidutinis CD4 ląstelių kiekio pokytis, lyginant su pradiniu (ląstelės/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p vertė	0,002 ^a		0,089 ^a	
Skirtumas (95 % PI)	32 (nuo 9 iki 55)		41 (nuo 4 iki 79)	

* Pacientams, gydytiems emtricitabinu, tenofoviru dizoproksiliu ir efavirenzu, nuo 96 iki 144 savaitės skirtas emtricitabino/tenofoviras dizoproksilis ir efavirenzas.

** p vertė paremta Cochran-Mantel-Haenszel testu, stratifikuotu pradiniam CD4 ląstelių kiekiui.

VAPL=virusologinio atsako pradžios laikas

a: Van Elteren testas

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (M02-418) metu 190 antiretrovirusiniais vaistais anksčiau dar negydytų suaugusiųjų buvo gydyti vieną kartą per parą emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksiliu derinyje su lopinaviru/ritonaviru, vartojamais vieną arba du kartus per parą. Po 48 gydymo savaičių stebėtas ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml 70 % ir 64 % lopinaviro/ritonaviro grupėje atitinkamai vaistą skiriant vieną arba du kartus per parą. Vidutinis CD4 ląstelių kiekio pokytis, lyginant su

pradiniu, atitinkamai buvo +185 ląstelės/mm³ ir +196 ląstelės/mm³.

Remiantis ribota klinicine patirtimi su pacientais, infekuotais ir ŽIV, ir HBV nustatyta, kad, skiriant emtricitabiną arba tenofovirą dizoproksilį kombinuotam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui, sumažėja HBV DNR (3 log₁₀ sumažėjimas arba, atitinkamai, nuo 4 iki 5 log₁₀ sumažėjimas) (žr. 4.4 skyrių).

Priešekspozicinė profilaktika

Tyrimu iPrEx (CO-US-104-0288) buvo vertinamas Emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio arba placebo poveikis 2 499 ŽIV neinfekuotiems vyrams (arba translytėms moterims), turintiems lytinių santykių su vyrais ir priklausantiems didelės ŽIV infekcijos rizikos grupei. Tiriamieji buvo stebimi 4 237 žmogaus metus. Prieš pradėdant tyrimą nustatytų savybių suvestinė pateikiama 5 lentelėje.

5 lentelė. Tyrimo CO-US-104-0288 (iPrEx) tiriamoji populiacija

	Placebas (n = 1 248)	Emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio (N = 1 251)
Amžius (metai), vidurkis (SN)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasė, N (%)		
Juodaodžiai / afroamerikiečiai	97 (8)	117 (9)
Baltaodžiai	208 (17)	223 (18)
Mišrieji / kiti	878 (70)	849 (68)
Azijiečiai	65 (5)	62 (5)
Ispanų / Lotynų Amerikos kilmės, N (%)	906 (73)	900 (72)
Su lytiniais santykiais susijusios rizikos veiksniai atrankos metu		
Partnerių skaičius per ankstesnes 12 savaičių, vidurkis (SN)	18 (43)	18 (35)
ASGbA per ankstesnes 12 savaičių, N (%)	753 (60)	732 (59)
ASGbA su ŽIV+ (arba nežinomos būklės) partneriu per ankstesnius 6 mėn., N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Mokamų lytinių paslaugų teikimas ar gavimas per paskutinius 6 mėnesius, N (%)	510 (41)	517 (41)
Žinomos ŽIV+ būklės partneris per paskutinius 6 mėnesius, N (%)	32 (3)	23 (2)
Serologinis reaktyvumas, susijęs su sifiliu, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Serume nustatyta 2 tipo <i>Herpes Simplex</i> viruso infekcija, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Teigiamas leukocitų esterazės šlapime tyrimo rezultatas, N (%)	22 (2)	23 (2)

ASGbA = analinė sueitis gavėjo vaidmenyje be apsaugos

Bendras ir atskiro pogrupio, kuriame pranešta apie analinę sueitį gavėjo vaidmenyje be apsaugos, ŽIV serokonversijos dažnis pateikiamas 6 lentelėje. Atvejo – kontrolės tyrime veiksmingumas buvo labai susijęs su vaisto vartojimo nurodymų laikymusi, įvertintu ištyrus vaisto koncentraciją plazmoje arba ląstelių viduje (7 lentelė).

6 lentelė. Veiksmingumas tyrimo CO-US-104-0288 (iPrEx) metu

	Placebas	Emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio	P vertė ^a _b
mITT analizē			
Serokonversijos / N	83/1 217	48/1 224	0,002
Santykinis rizikos sumažējimas (95 % PI) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
ASGbA per 12 savaičių priēš atrankā, mITT analizē			
Serokonversijos / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Santykinēs rizikos sumažējimas (95 % PI) ^b	52 % (28 %, 68 %)		

^a P vertės, nustatytos *log rank* testo būdu. ASGbA P vertės susijusios su nuline hipoteze, kad veiksmingumas pogrupių sluoksniuose (ASGbA, ne ASGbA) skiriasi.

^b Santykinės rizikos sumažėjimas, apskaičiuotas mITT, remiantis atsiradusia serokonversija, t. y. atsiradusia po pradinio vertinimo per pirmąjį apsilankymą po gydymo (praėjus maždaug 1 mėnesiui po paskutinio tiriamojo vaisto suvartojimo).

7 lentelė. Veiksmingumas ir nurodymų laikymasis tyrimo CO-US-104-0288 (iPrEx) metu (pritaikytoji atvejo – kontrolės analizė)

Kohorta	Vaisto aptikta	Vaisto neaptikta	Santykinės rizikos sumažėjimas (dvipusis 95 % PI) ^a
ŽIV teigiami suaugusieji	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
ŽIV neigiami pritaikytosios kontrolės grupės asmenys	63 (44 %)	81 (56 %)	—

^a Santykinės rizikos sumažėjimas, apskaičiuotas pagal atsiradusią (po pradinio vertinimo) serokonversiją per dvigubai koduotą gydymo fazę ir 8 savaičių trukmės stebėjimo laikotarpį. Tik tiriamųjų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų į emtricitabino/tenofoviro dizoprosilolio grupę, mėginiai buvo įvertinti nustatant aptinkamą tenofoviro dizoprosilolio–DP koncentraciją plazmoje arba ląstelių viduje.

Klinikiniu tyrimu Partners PrEP (CO-US-104-0380) vertintas emtricitabino/tenofoviro dizoprosilolio, 245 mg tenofoviro dizoprosilolio dozės arba placebo poveikis 4 758 ŽIV neinfekuotiems asmenims iš Kenijos arba Ugandos heteroseksualiose porose, kurių partnerių serologinė būklė buvo priešinga. Tiriamieji buvo stebimi 7 830 žmogaus metų. Prieš pradėdant tyrimą nustatytų savybių suvestinė pateikiama 8 lentelėje.

8 lentelė. Tyrimo CO-US-104-0380 (Partners PrEP) tiriamoji populiacija

	Placebas (n = 1 584)	Tenofoviras dizoprosilolis 245 mg (n = 1 584)	Emtricitabino/tenofoviro dizoprosilolio (N = 1 579)
Amžius (metai), mediana (Q1, Q3)	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
Lytis, N (%)			
Vyrai	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Moterys	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Pagrindinės partnerystės charakteristikos, N (%) arba mediana (Q1, Q3)			
Susituokę su tyrimu dalyvaujančiu partneriu	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Metų, kuriuos gyvena su tyrimu dalyvaujančiu partneriu, skaičius	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Metų, kuriuos žino apie priešingą užsikrėtimo būklę, skaičius	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

ŽIV serokonversijos dažnis pateiktas 9 lentelėje. ŽIV-1 serokonversijos dažnis vyrams buvo 0,24/100 žmogaus metų emtricitabino/tenofoviro dizoprosilolio ekspozicijos, ŽIV-1 serokonversijos dažnis moterims buvo 0,95/100 žmogaus metų emtricitabino/tenofoviro dizoprosilolio ekspozicijos. Veiksmingumas buvo labai susijęs su vaisto vartojimo nurodymų laikymusi, įvertintu ištyrus vaisto koncentraciją plazmoje arba ląstelių viduje, ir buvo didesnis tyrimo pogrupio dalyviams, dalyvavusiems aktyviuose nurodymų laikymosi mokymuose, kaip parodyta 10 lentelėje.

9 lentelė. Veiksmingumas tyrimo CO-US-104-0380 (Partners PrEP) metu

	Placebas	245 mg tenofoviro dizoprosilolio	Emtricitabino/tenofoviro dizoprosilolio
Serokonversijos / N^a	52/1 578	17/1 579	13/1 576
Dažnis per 100 žmogaus metų (95 % PI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

^a Santykinės rizikos sumažėjimas apskaičiuotas mITT kohortai, remiantis atsiradusia (po pradinio tyrimo) serokonversija. Palyginimai su veikliosios medžiagos tyrimo grupėmis atlikti lyginant su placebo.

10 lentelė. Veiksmingumas ir nurodymų laikymasis tyrimo CO-US-104-0380 (Partners PrEP) metu

Tiriamąojo vaisto kiekybinis vertinimas	Mėginių, kuriuose aptikta tenofoviro, skaičius / visas mėginių skaičius (%)		Rizikos įvertis pagal ŽIV-1 apsaugą: tenofoviro aptikimo atvejų ir jo neaptikimo atvejų santykis	
	Atvejai	Kohorta	Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI)	p vertė
FTC / tenofoviro dizoproksilio grupė ^a	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Tenofoviro dizoproksilio grupė ^a	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
Nurodymų laikymosi tyrimo pogrupis	Nurodymų laikymosi tyrimo pogrupio dalyviai ^b		Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI)	p vertė
	Placebas	245 mg tenofoviro dizoproksilio + emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio		
Serokonversijos / N ^b	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

^a Atvejais = ŽIV serokonverteris; kohorta = 100 atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų iš kiekvienos iš 245 mg tenofoviro dizoproksilio ir emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio grupių. Aptinkamas tenofoviro kiekis plazmoje įvertintas tik tiriant atvejų arba kohortos mėginius, paimtus iš asmenų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų į 245 mg tenofoviro dizoproksilio arba emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio grupes.

^b Tyrimo pogrupio dalyviai buvo aktyviai stebimi dėl nurodymų laikymosi, pvz., netikėtai apsilankant namuose ir suskaičiuojant tabletes, patariant, kaip pagerinti tiriamąojo vaisto vartojimo nurodymų laikymąsi.

Vaikų populiacija

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neištirti.

ŽIV-1 infekcijos gydymas vaikų populiacijoje

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio klinikinių tyrimų ŽIV-1 infekuotų vaikų populiacijai neatlikta.

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio klinikinis veiksmingumas ir saugumas nustatyti pagal tyrimus, atliktus emtricitabiną ir tenofovirą dizoproksilį skiriant kaip atskirus vaistus.

Emtricitabino tyrimai

Dauguma emtricitabiną vartojusių vyresnių kaip 4 mėnesių pacientų kūdikių ir vaikų pasiekė arba išlaikė visišką ŽIV-1 RNR slopinimą plazmoje 48 savaites (89 % pasiekė ≤ 400 kopijų/ml vertę, 77 % pasiekė ≤ 50 kopijų/ml vertę).

Tenofoviro dizoproksilio tyrimai

Tyrimo GS-US-104-0321 metu 87 ŽIV-1 infekuoti anksčiau gydyti pacientai nuo 12 iki < 18 metų 48 savaites buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu (n = 45) arba placebo (n = 42), kartu taikant optimizuoto foninio gydymo (OFG) režimą. Dėl tyrimo apribojimų tenofoviro dizoproksilio nauda, palyginti su placebo, pagal ŽIV-1 RNR koncentraciją plazmoje po 24 savaičių nustatyta nebuvo. Tačiau paauglių populiacijai tikėtina nauda, remiantis suaugusiųjų duomenų ekstrapoliacija ir palyginamaisiais farmakokinetikos duomenimis (žr. 5.2 skyriuje).

Pacientų, gydytų tenofoviru dizoproksiliu arba placebo, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo –1,004 ir –0,809, vidutinis viso kūno KMT Z rodiklis buvo –0,866 ir –0,584. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (dvigubai koduotos fazės pabaigoje) tenofoviro dizoproksilio ir placebo grupėse juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo –0,215 ir –0,165, viso kūno KMT Z rodiklis buvo –0,254 bei –0,179. Vidutinis KMT tankio didėjimo greitis tenofoviro dizoproksilio grupėje buvo mažesnis nei placebo grupėje. 48 savaitę šešiams tenofoviro dizoproksilio grupės paaugliams ir vienam placebo grupės paaugliui nustatytas reikšmingas juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas (apibrėžiamas kaip sumažėjimas > 4 %).

28 pacientams, vartojusiems tenofovirą dizoprosilio 96 gydymo savaites, KMT Z rodikliai vertinant juosmeninę stuburo dalį sumažėjo $-0,341$, vertinant visą kūną $-0,458$.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 97 anksčiau gydytiems pacientams nuo 2 iki < 12 metų, kuriems taikant gydymo režimus, kurių sudėtyje buvo stavudino arba zidovudino, nustatytas stabilus virusų slopinimas, atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vietoj stavudino arba zidovudino vartoti tenofovirą dizoprosilio ($n = 48$) arba toliau taikyti ankstesnį gydymo režimą ($n = 49$) 48 savaites. 48 savaitę 83 % tenofovirą dizoprosilio gydymo grupės pacientų ir 92 % gydymo stavudinu arba zidovudinu grupės pacientų nustatyta < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracija. Pacientų, išlaikiusių < 400 kopijų/ml vertę 48 savaitę, dalies skirtumą daugiausiai lėmė tai, kad tenofovirą dizoprosilio gydymo grupėje daugiau pacientų buvo nutrauktas gydymas. Neįtraukus trūkstančių duomenų, 48 savaitę < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracija nustatyta 91 % tenofovirą dizoprosilio gydymo grupės pacientų ir 94 % stavudino arba zidovudino gydymo grupės pacientų.

Pranešta apie pacientams vaikams sumažėjusį KMT. Pacientų, gydytų tenofoviru dizoprosiliu arba stavudinu ar zidovudinu, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis buvo atitinkamai $-1,034$ ir $-0,498$, vidutinis viso kūno KMT Z rodiklis – atitinkamai $-0,471$ ir $-0,386$. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (dvigubai koduotos fazės pabaigoje) tenofovirą dizoprosilio ir stavudino arba zidovudino grupėje juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo $-0,032$ ir $-0,087$, viso kūno KMT Z rodiklis buvo $-0,184$ bei $-0,027$. Vidutinis juosmeninės stuburo dalies kaulų atsistatymo greitis 48 savaitę tenofovirą dizoprosilio gydymo grupėje ir stavudino arba zidovudino gydymo grupėje buvo panašus. Vidutinis viso kūno kaulų tankio didėjimo greitis tenofovirą dizoprosilio gydymo grupėje buvo mažesnis nei stavudino arba zidovudino gydymo grupėje. Vienam tenofoviru dizoprosiliu gydytam tiriamajam 48 savaitę nustatytas reikšmingas (> 4 %) juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas, tokio sumažėjimo stavudino arba zidovudino grupėje nenustatyta nė vienam tiriamajam. 64 tiriamiesiems, tenofoviru dizoprosiliu gydytiems 96 savaites, KMT Z rodikliai vertinant juosmeninę stuburo dalį sumažėjo $-0,012$; vertinant visą kūną $-0,338$. KMT Z rodikliai pagal ūgį ir kūno masę koreguoti nebuvo.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 iš 89 tenofoviru dizoprosiliu gydytų pacientų vaikų (9,0 %) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofovirą dizoprosilio vartojimą nutraukė (tenofovirą dizoprosilio vartojimo mediana buvo 331 savaitė).

Priešekspozicinė profilaktika vaikų populiacijoje

Manoma, kad emtricitabino/tenofovirą dizoprosilio veiksmingumas ir saugumas jo skiriant priešekspozicinei profilaktikai paaugliams, kurie laikosi kasdienio vartojimo nurodymų, yra panašūs kaip ir suaugusiųjų, besilaikančių tokių pačių nurodymų. Poveikio inkstams ir kaulams tikimybė, paaugliams ilgą laiką vartojant emtricitabino/tenofovirą priešekspozicinei profilaktikai, nėra aiški (žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vienos emtricitabino/tenofovirą dizoprosilio plėvele dengtos tabletės biologinis ekvivalentiškumas vienai emtricitabino 200 mg kietai kapsulei ir vienai tenofovirą dizoprosilio 245 mg plėvele dengtai tabletei buvo nustatytas po vienkartinės dozės vartojimo nevalgiusiems sveikiems asmenims. Sveikiems asmenims išgėrus emtricitabino/tenofovirą dizoprosilio, emtricitabinas ir tenofoviras dizoprosilis greitai rezorbuojami ir tenofoviras dizoprosilis verčiamas tenofoviru. Maksimali emtricitabino ir tenofovirą koncentracija kraujo serume susidaro per 0,5-3 valandas išgėrus dozę nevalgius. Jeigu emtricitabino/tenofovirą dizoprosilis vartojamas su maistu, maksimali tenofovirą koncentracija serume susidaro maždaug trimis ketvirčiais valandos vėliau. Vartojant tenofovirą kartu su riebiu ar lengvu maistu, lyginant su jo vartojimu nevalgius, maždaug 35 % padidėja AUC ir 15 % C_{max} . Optimaliai tenofovirą rezorbcijai pasiekti rekomenduojama, jei įmanoma, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

Suleidus į veną emtricitabino ir tenofoviro pasiskirstymo tūris buvo maždaug 1,4 l/kg ir 800 ml/kg atitinkamai. Išgėrus emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, emtricitabinas ir tenofoviras plačiai pasiskirsto organizme. *In vitro* emtricitabino sujungimas su žmogaus plazmos baltymais buvo < 4 % ir nuo koncentracijos intervale 0,02-200 µg/ml nepriklausė. Tenofoviro susijungimas su plazmos ar serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01-25 µg/ml.

Biotransformacija

Emtricitabinas metabolizuojamas ribotai. Emtricitabino biotransformacija apima tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). *In vitro* tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro dizoproksilio, nei tenofoviro CYP450 fermentai neveikia. Be to, nei emtricitabinas, nei tenofoviras *in vitro* neslopina vaistų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent vienas svarbiausių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaistų biotransformacijoje. Taip pat emtricitabinas neslopina fermento uridino-5'-difosfoliukuroniltransferazės, atsakingo už gliukuronizaciją.

Eliminacija

Emtricitabinas daugiausiai šalinamas pro inkstus su šlapimu (maždaug 86 % vartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min. Išgerto emtricitabino pusinės eliminacijos periodas yra apie 10 valandų.

Tenofoviras yra daugiausiai šalinamas pro inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose. Suleidus jo į veną, maždaug 70-80 % nepakitusio tenofoviro išsiskiria su šlapimu. Tiriamas tenofoviro klirensas yra vidutiniškai maždaug 307 ml/min. Apskaičiuota, kad inkstų klirensas yra maždaug 210 ml/min., kas viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirą atlieka aktyvi sekrecija kanalėliuose. Išgerto tenofoviro pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 12-18 valandų.

Senyvi pacientai

Emtricitabino ar tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) farmakokinetikos tyrimai su senyvais asmenimis (vyresniais nei 65 metų amžiaus) atlikti nebuvo.

Lytis

Emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika vyriškos ir moteriškos lyties asmenims panaši.

Etninė grupė

Jokių kliniškai svarbių emtricitabino farmakokinetikos skirtumų dėl etninės grupės nenustatyta. Tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) farmakokinetikos rodikliai skirtingose etninėse grupėse specialiai tirti nebuvo.

Vaikų populiacija

Emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos tyrimų vaikams ir paaugliams (iki 18 metų amžiaus) neatlikta. Tenofoviro farmakokinetikos pokyčiai esant pusiausvyrinei apykaitai įvertinti 8 ŽIV-1 infekuotiems pacientams paaugliams (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kurių kūno svoris ≥ 35 kg, ir 23 ŽIV-1 infekuotiems vaikams, kurių amžius nuo 2 iki < 12 metų. Tenofoviro ekspozicija, nustatyta šiems pacientams vaikams per burną vartojus 245 mg tenofoviro dizoproksilio arba 6,5 mg/kg kūno svorio tenofoviro dizoproksilio dozes per parą iki maksimalios 245 mg dozės, buvo panaši, kaip

ir ekspozicija suaugusiųjų, vartojusių 245 mg tenofoviro dizoproksilio vieną kartą per parą dozes, organizmuose. Tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos tyrimų jaunesniems kaip 2 metų vaikams neatlikta. Apskritai, emtricitabino farmakokinetika kūdikiams, vaikams ir paaugliams (nuo 4 mėnesių iki 18 metų amžiaus) yra panaši, kaip ir suaugusiems.

Remiantis tuo, kad ŽIV-1 infekuotų paauglių ir suaugusiųjų emtricitabino ir tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) ekspozicija yra panaši, ir tuo, kad ŽIV-1 infekuotų ir neinfekuotų suaugusiųjų emtricitabino ir tenofoviro ekspozicija yra panaši, manoma, kad ŽIV-1 infekuotų ir neinfekuotų paauglių emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika yra panaši.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kartu vartojamų atskirų emtricitabino ir tenofoviro preparatų arba emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos duomenų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, yra nedaug. Farmakokinetiniai duomenys buvo daugiausia nustatyti skiriant vienkartinės emtricitabino 200 mg arba tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozes ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu. Inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis buvo nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (KrKl) (normali inkstų funkcija KrKl > 80 ml/min.; lengvo laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl = 50-79 ml/min.; vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl = 30-49 ml/min.; didelio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl = 10-29 ml/min.).

Vidutinė emtricitabino vaisto ekspozicija (% CV) padidėjo nuo 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ asmenims, kurių inkstų funkcija normali, iki 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su lengvu, iki 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su vidutiniu ir iki 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu atitinkamai. Vidutinė tenofoviro vaisto ekspozicija (% CV) padidėjo nuo 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, iki 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su lengvu, iki 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su vidutiniu ir iki 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu atitinkamai.

Emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio skyrimas didesniais laiko intervalais ŽIV-1 infekuotiems pacientams, sergantiems vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, gali sąlygoti didesnę maksimalią koncentraciją plazmoje ir mažesnę $C_{\min}$, lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Tiriamiesiems, sergantiems galutiniu inkstų nepakankamumu (GIN), kuriems reikalinga hemodializė, tarp dializių tenofoviro vaisto ekspozicija po 72 valandų labai padidėja iki 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabinui ir per 48 valandas iki 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirui.

Siekiant įvertinti tenofoviro dizoproksilio ir emtricitabino saugumą, antivirusinį poveikį bei farmakokinetiką, buvo atliktas nedidelis klinikinis tyrimas ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pasireiškė inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientų pogrupyje, kuriame pradinis kreatinino klirensas buvo 50-60 ml/min. ir kuriems vaisto buvo vartojama vieną kartą per parą, tenofoviro ekspozicija sustiprėjo 2-4 kartus ir pablogėjo inkstų funkcija.

Emtricitabino ir tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) farmakokinetika pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neiširta. Duomenų nėra, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio farmakokinetika tiriamiesiems, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, tirta nebuvo.

Emtricitabino farmakokinetika neinfekuotiems HBV asmenims, sergantiems įvairaus laipsnio kepenų nepakankamumu, tirta nebuvo. Apskritai, emtricitabino farmakokinetika HBV infekuotiems asmenims buvo panaši ir sveikiems, ir ŽIV infekuotiems pacientams.

Vienkartinė 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė buvo skirta ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems su skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu, nustatyta pagal *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikaciją. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tenofoviro farmakokinetika nebuvo

reikšmingai pakitusi, taigi dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims vidutinė (% CV) tenofoviro $C_{\max}$ buvo 223 (34,8 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ - 2 050 (50,8 %) ng•h/ml, tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi, $C_{\max}$ buvo 289 (46,0 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ - 2 310 (43,5 %) ng•h/ml, o tiriamiesiems su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu $C_{\max}$ buvo 305 (24,8 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ - 2 740 (44,0 %) ng•h/ml.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Emtricitabinas

Įprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tenofoviras dizoproksilis

Įprastų tenofoviro dizoproksilio farmakologinio saugumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu KMT (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jaunosms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ar suaugusių pacientų ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po preparato skyrimo po oda (≥ 40 kartų viršijančiai ekspoziciją pacientams). Pokyčiai, nustatyti tyrimuose su žiurkėmis ir beždžionėmis, rodo su veikliąja medžiaga susijusį fosfatų absorbcijos sumažėjimą žarnyne kartu su galimu antriniu KMT sumažėjimu.

Genotoksiškumo tyrimais nustatytas poveikis atliekant pelių limfomos tyrimą *in vitro*, neaiškus poveikis atliekant Ames testą su viena iš padermių ir silpnas poveikis atliekant UDS testą pirminiuose žiurkių hepatocituose. Tačiau poveikio nenustatyta atliekant *in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą.

Atliekant geriamojo vaisto kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatytas tik nedidelis dvylikapirštės žarnos navikų išsivystymo dažnis, pelėms duodant ypač didelę dozę. Tikėtina, kad šie navikai žmogui nėra svarbūs.

Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokio poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimą, duodant toksines patelei dozes, buvo nustatyta, kad tenofoviras dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys

Vieno mėnesio trukmės arba trumpesni šių dviejų veikliųjų medžiagų derinio genotoksiškumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimai, lyginant su atskirų komponentų tyrimais, toksinio poveikio padidėjimo neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės pagrindas

Pregelifikuotas krakmolos
Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Natrio stearilo fumaratas

Stearino rūgštis

Plėvelė

Hipromeliozė 5 cP

Titano dioksidas (E 171)

Makrogolis

Indigokarmino aliuminio dažai (E 132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Tinkamumo laikas po buteliuko pirmo atidarymo: 2 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės

Nelaikyti aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

DTPE buteliukas

Nelaikyti aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinės plokštelės

OPA/Al/PE+DES/ - Aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės dydis: 28, 84 plėvele dengtos tabletės ir 28 x 1 plėvele dengta tabletė.

DTPE buteliukas

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir integruotu silikagelio sausikliu.

Pakuotės dydis: 30 plėvele dengtų tablečių (1x30) ir 90 plėvele dengtų tablečių (3x30).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Lizdinės plokštelės

EU/1/16/1151/001 - 28 plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1151/003 - 84 plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1151/005 - 28 x 1 plėvele dengta tabletė

Buteliukas

EU/1/16/1151/002 - 30 plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1151/004 - 90 (3 x 30) plėvele dengtos tabletės

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. gruodžio 8 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2021 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovėnija

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

– Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

– Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

– Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems gydytojams, ketinantiems skirti ir (arba) naudoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka suaugusiems ir paaugliams PrEP tikslais, bus pateiktas gydytojams skirtas informacinis rinkinys, į kurį įeina Preparato charakteristikų santrauka ir atitinkama toliau nurodyta informacinė brošiūra:

- vaistinį preparatą skiriantiems asmenims skirta PrEP informacinė brošiūra „Svarbi informacija, skirta vaistinį preparatą skiriantiems asmenims, apie Emtricitabine/Tenofovir

- disoproxil Krka skyrimą priešekspozicinės profilaktikos (PrEP) indikacijai“;
- PrEP kontrolinis sąrašas, skirtas vaistinių preparatų skiriantiems asmenims;
- PrEP informacinė brošiūra apie asmenis, kuriems yra rizika „Svarbi informacija apie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skyrimą, kad būtų sumažinta užsikrėtimo žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija rizika“;
- PrEP atmintinė.

PrEP informacinė brošiūra, skirta vaistinių preparatų skiriantiems asmenims:

- Priminimas apie pagrindinę svarbią informaciją apie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka naudojimą suaugusiesiems ir paaugliams PrEP tikslais.
- Priminimas apie veiksnius, kad būtų lengviau identifikuoti asmenis, kuriems yra didelė užsikrėtimo ŽIV-1 rizika.
- Priminimas apie ŽIV-1 rezistentiškumo vaistams išsivystymo riziką ŽIV-1 užsikrėtusiems asmenims, kuriems ši liga nediagnozuota.
- Pateikiama saugumo informacija apie vaisto vartojimo nurodymų laikymąsi, ŽIV tyrimus, inkstų, kaulų ir HBV būklę.

PrEP kontrolinis sąrašas, skirtas vaistinių preparatų skiriantiems asmenims:

- Priminimai apie įvertinimus ir (arba) konsultacijas pradinio ir kontrolinio apsilankymų metu.

PrEP informacinė brošiūra, skirta asmenims, kuriems yra rizika (pateikia sveikatos priežiūros specialistas [SPS]):

- Priminimai apie tai, ką asmuo turi žinoti prieš pradėdamas vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ir vartojimo laikotarpį, kad būtų sumažinta užsikrėtimo ŽIV infekcija rizika.
- Priminimas apie tai, kaip svarbu griežtai laikytis rekomenduojamo dozavimo režimo.
- Pateikiama informacija apie tai, kaip vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.
- Pateikiama informacija apie galimą šalutinį poveikį.
- Pateikiama informacija apie tai, kaip laikyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

PrEP atmintinė, skirta asmenims, kuriems yra rizika (pateikia sveikatos priežiūros specialistas [SPS]):

- Priminimas laikytis dozavimo režimo.
- Priminimas dalyvauti numatytuose apsilankymuose pas gydytoją.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ/lizdinių plokštelių ir buteliuko

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (atitinka 300,7 mg tenofoviro dizoproksilio sukcinato arba 136 mg tenofoviro).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės.

lizdinės plokštelės:

28 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

28 x 1 plėvele dengta tabletė

buteliukai:

30 plėvele dengtų tablečių

90 (3 buteliukai po 30) plėvelę dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP (mm/MMMM)

Tinka iki (mm/MMMM)

buteliukas

Tinkamumo laikas po buteliuko pirmo atidarymo: 2 mėnesiai.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

lizdinės plokštelės:

Nelaikyti aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

buteliukas:

Nelaikyti aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

lizdinės plokštelės

28 plėvele dengtos tabletės: EU/1/16/1151/001

84 plėvele dengtos tabletės: EU/1/16/1151/003

28 x 1 plėvele dengta tabletė: EU/1/16/1151/005

buteliukas

30 plėvele dengtos tabletės: EU/1/16/1151/002

90 (3 x 30) plėvele dengtos tabletės: EU/1/16/1151/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (OPA/AI/PE+DES–AI FOIL)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP (mm/MMMM)

4. SERIJOS NUMERIS

Lot (numeris)

5. KITA

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (atitinka 300,7 mg tenofoviro dizoproksilio sukcinato arba 136 mg tenofoviro).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP (mm/MMMM)

Tinka iki (mm/MMMM)

Tinkamumo laikas po buteliuko pirmo atidarymo: 2 mėnesiai.

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Nelaikyti aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

12. REGISTRACIJOS PAŖYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŖMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinas, tenofoviras dizoproksilis (emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
3. Kaip vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ir kam jis vartojamas

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos – *emtricitabinas* ir *tenofoviras dizoproksilis*. Abi šios veikliosios medžiagos yra *antiretrovirusiniai* vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti. Emtricitabinas yra *nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*, o tenofoviras – *nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*. Tačiau paprastai abu yra žinomi kaip NATI ir veikia trikdydami normalią fermento (atvirkštinės transkriptazės), kuris yra būtinas viruso reproduktivumui, veiklą.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skiriamas 1-ojo tipo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijai** suaugusiems gydyti.
- **Jis taip pat skiriamas ŽIV infekcijai gydyti nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus ne mažiau kaip 35 kg sveriantiems paaugliams**, jau vartojusiems kitų vaistų nuo ŽIV, kurie nebėra veiksmingi arba sukėlė šalutinį poveikį.
 - ŽIV infekcijai gydyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka visuomet turi būti vartojamas derinyje su kitais vaistais.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka galima vartoti vietoj atskirai vartotų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio tokiomis pat dozėmis.

Šis vaistas neišgydo ŽIV infekcijos. Vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka taip pat skiriamas užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija rizikai sumažinti suaugusiems ir nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg**, kai vaisto vartojama kasdien ir laikomasi saugių lytinių santykių taisyklių:
Žr. 2 skyrių, kur išvardytos atsargumo priemonės, kurių reikia imtis saugantis nuo ŽIV infekcijos.

2. Kas žinotina prieš vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti draudžiama ŽIV gydyti arba užsikrėtimo ŽIV

rizikai sumažinti, jeigu yra alergija emtricitabinui, tenofovirui, tenofoviro dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ **Jeigu taip yra, nedelsiant pasakykite gydytojui.**

Prieš vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gali padėti sumažinti riziką užsikrėsti ŽIV tik tuo atveju, jeigu **dar nesate** juo užsikrėtę.

- **Prieš pradėdant vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka Jūsų ŽIV tyrimo rezultatas turi būti neigiamas, kad būtų sumažinta užsikrėtimo ŽIV rizika.** Turite išsitiirti, kad įsitikintumėte, jog dar neturite ŽIV infekcijos. Nevartokite Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka rizikai sumažinti, jeigu nėra patvirtinta, kad Jūsų ŽIV tyrimo rezultatas neigiamas. Žmonės, turintys ŽIV, turi vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kartu su kitais vaistais.
 - **Daugelis ŽIV tyrimų gali neaptikti neseniai atsiradusios infekcijos.** Jeigu susirgote į gripą panašia liga, gali būti, kad neseniai užsikrėtėte ŽIV. ŽIV infekcijos požymiai gali būti tokie:
 - nuovargis;
 - karščiavimas;
 - sąnarių arba raumenų skausmas;
 - galvos skausmas;
 - vėmimas arba viduriavimas;
 - bėrimas;
 - naktinis prakaitavimas;
 - padidėję kaklo arba kirkšnių limfmazgiai.
- **Pasakykite gydytojui apie bet koki į gripą panašų susirgimą,** kuris pasireiškė per mėnesį prieš pradėdant vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka arba bet kuriuo metu, kai vartojate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti:

- Vartokite Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasdien **rizikai sumažinti, o ne tik tada, kai manote, kad Jums buvo rizika užsikrėsti ŽIV.** Nepraleiskite nė vienos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozės ir nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Pamiršus pavartoti vaisto, gali padidėti užsikrėtimo ŽIV infekcija rizika.
- Reguliariai tirkite, ar neužsikrėtėte ŽIV.
- Jeigu manote, kad užsikrėtėte ŽIV, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti atlikti daugiau tyrimų, kad įsitikintų, jog vis dar nesate užsikrėtę ŽIV.
- **Vien tik Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimas gali neapsaugoti nuo užsikrėtimo ŽIV.**
 - Visada užtikrinkite lytinių santykių saugumą. Naudokite prezervatyvus, kad sumažėtų sąlyčio su sperma, makšties išskyromis arba krauju pavojus.
 - Nesinaudokite kartu su kitais žmonėmis tais pačiais asmeniniais daiktais, ant kurių gali būti užsilikę kraujo arba kūno skysčių, pvz., dantų šepetėliais ir skutimosi peiliukais.
 - Nesinaudokite kartu su kitais žmonėmis ir kartotinai nenaudokite tų pačių adatų arba kitų įtaisų injekcijoms arba vaistams.
 - Išsitiirkite dėl kitų lytiškai plintančių infekcijų, pvz., sifilio ir gonorėjos. Sergant šiomis ligomis, galima lengviau užsikrėsti ŽIV.

Kreipkitės į gydytoją, jeigu turite daugiau klausimų apie tai, kaip galėtumėte apsisaugoti nuo užsikrėtimo ŽIV arba kaip apsisaugoti nuo perdavimo ŽIV kitiems žmonėms.

Vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ŽIV gydyti arba užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gali pakenkti inkstams.** Prieš pradėdamas gydymą ir gydymo metu gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus inkstų funkcijai įvertinti. Jeigu sergate inkstų ligomis arba tyrimai rodo inkstų ligas, pasakykite apie tai gydytojui. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima skirti paaugliams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Jeigu Jūsų inkstų funkcija sutrikusi, gydytojas gali patarti nustoti vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka arba, jeigu jau sergate ŽIV, vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka rečiau. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti nerekomenduojama, jei sergate sunkia inkstų liga arba Jums taikoma dializė.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate osteoporoze, esate patyrę kaulų lūžių arba sergate kaulų ligomis.**
- **Poveikis kaulams** (kuris pasireiškia nuolatiniu ar stipresniu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

Tenofovirus dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksilio ir sustiprinto proteazių inhibitoriaus deriniu.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kurie taip pat serga kepenų ligomis (tarp jų ir lėtinis hepatitas B ir C), gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnė rizika sunkioms ir net mirtinoms kepenų komplikacijoms išsivystyti. Jeigu sergate hepatitu B arba C, gydytojas atidžiai parinks Jums geriausią gydymo režimą.
- **Sužinokite, ar nesate užsikrėtę hepatito B virusu (HBV)** prieš pradėdami vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Jeigu sergate HBV infekcija, yra didelė kepenų sutrikimų rizika, nustojus vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, nepriklausomai nuo to, ar sergate ir ŽIV. Svarbu, kad nenustotumėte vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, nepasitarę su gydytoju: žr. 3 skyriuje poskyrį „*Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*“.
- **Jeigu Jūs esate vyresni nei 65 metų**, pasakykite apie tai gydytojui. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nebuvo tirtas vyresniems nei 65 metų pacientams.
- **Jeigu netoleruojate laktozės** (žr. „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtyje yra laktozės“ toliau šiame skyriuje), **pasakykite apie tai gydytojui.**

Vaikams ir paaugliams

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka negalima vartoti vaikams, jaunesniems kaip 12 metų.

Kiti vaistai ir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartoti negalima, jeigu jau vartojate kitus vaistus, kurių sudėtyje yra Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka komponentų (emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio) arba kitus priešvirusinius vaistus, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido,

lamivudino ar adefoviro dipivoksilio.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimas kartu su kitais vaistais, galinčiais pakenkti inkstams: ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, o būtent tai yra

- aminoglikozidai (bakterinei infekcijai gydyti)
- amfotericinas B (grybelinei infekcijai gydyti)
- foskarnetas (virusinei infekcijai gydyti)
- gancikloviras (virusinei infekcijai gydyti)
- pentamidinas (infekcijoms gydyti)
- vankomicinas (bakterinei infekcijai gydyti)
- interleukinas-2 (vėžiui gydyti)
- cidofoviras (virusinei infekcijai gydyti)
- nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti)

Jeigu ŽIV infekcijai gydyti vartojate kitą antivirusinį vaistą, vadinamą proteazės inhibitoriumi, gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų atidžiai stebėti Jūsų inkstų funkciją.

Taip pat svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą hepatito C infekcijai gydyti.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimas kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti): vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kartu su kitais antivirusiniais vaistais, turinčiais didanozino, gali padidėti didanozino koncentracija kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Retai buvo paminėti kasos uždegimo ir laktatacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukelia mirtį, kartu vartojant vaistus, sudėtyje turinčius tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar jis Jus gydys tenofoviro ir didanozino kombinacijomis.

→ **Pasakykite gydytojui,** jei vartojate bet kurį iš šių vaistų. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimas su maistu ir gėrimais

- Jeigu įmanoma, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka turėtų būti išgeriamas su maistu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gydomoms moterims negalima žindyti kūdikių.** Tai būtina dėl to, kad veikliosios šio vaisto medžiagos patenka į moters pieną.
- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.
- Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti** su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu vartojant

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka Jums svaigsta galva, **negalima vairuoti** ir valdyti mechanizmų.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg) tabletėje, t.y. iš esmės "be natrio".

3. Kaip vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozė ŽIV gydyti yra:

- **Suaugusiesiems:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.
- **Nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.

Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozė užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti yra:

- **Suaugusiesiems:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.
- **Nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.

Jeigu Jums sunku nuryti, šaukšto galu galite atsargiai sutraiškyti tabletę. Miltelius sumaišykite su maždaug 100 ml (pusė stiklinės) vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių ir nedelsiant išgerkite.

- **Visuomet vartokite gydytojo rekomenduojamą vaisto dozę.** Taip bus užtikrinamas visiškas vaisto efektyvumas ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė gydytojas.
- **Jeigu gydotės nuo ŽIV infekcijos,** gydytojas skirs Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Prašome perskaityti kitų antiretrovirusinių vaistų pakuočių lapelius, kuriuose bus nurodyta, kaip juos vartoti.
- **Jeigu vartojates Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti,** vartokite Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasdien, o ne tik tada, kai manote, kad Jums buvo rizika užsikrėsti ŽIV.

Kreipkitės į gydytoją, jeigu turite klausimų apie tai, kaip galėtumėte apsisaugoti nuo užsikrėtimo ŽIV arba kaip apsisaugoti nuo perdavimo ŽIV kitiems žmonėms.

Ką daryti pavartojus per didelę Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozę, pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Jeigu praleidote dozę

Svarbu nepraleisti nė vienos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dozės.

- **Jeigu praleistą dozę pastebėjote nepraėjus 12 valandų** nuo įprastinio Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimo laiko, kuo greičiau išgerkite tabletę, pageidautina su maistu. Tada vartokite kitą dozę įprastu metu.
- **Jeigu praleistą dozę pastebėjote praėjus 12 ar daugiau valandų nuo įprastinio** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vartojimo laiko, praleistosios dozės nevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę, pageidautina su maistu, įprastu metu.

Jeigu vėmėte 1 valandos laikotarpyje po Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka išgėrimo, išgerkite kitą tabletę. Jeigu praėjo daugiau nei 1 valanda, kitos tabletės gerti nereikia.

Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **Jeigu vartojate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ŽIV infekcijai gydyti,** nustojus vartoti tabletes gali sumažėti ŽIV gydymo, kurį paskyrė gydytojas, veiksmingumas.
- **Jeigu vartojate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti,** nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ir nepraleiskite vaisto dozių. Nustojus vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka arba praleidus dozes gali padidėti rizika užsikrėsti ŽIV.

→ **Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka prieš tai nepasitarę su gydytoju.**

Jeigu sergate hepatitu B, labai svarbu nenutraukti gydymo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nepasitarus su gydytoju. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, kraujo tyrimai arba simptomai rodė hepatito pablogėjimą. Jums gali reikti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, kuriems yra toli pažengusi kepenų liga ar cirozė, nes dėl to gali paūmėti hepatitas, o tai gali būti pavojinga gyvybei.

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui** apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis:

- **Laktatacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) – tai retas, bet galintis kelti pavojų gyvybei šalutinis poveikis. Laktatacidozė dažniau pasireiškia moterims, ypač jei jos turi antsvorio, ir kepenų ligomis sergantiems žmonėms. Toliau išvardinti požymiai gali būti laktatacidozės simptomai:
 - gilus, dažnas kvėpavimas
 - mieguistumas
 - pykinimas, vėmimas
 - pilvo skausmas→ **Jeigu manote, kad Jums gali būti laktatacidozė, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**
- **Bet kokie uždegimo arba infekcijos požymiai.** Tam tikriems pacientams, turintiems pažengusią ŽIV infekciją (AIDS) ir anksčiau turėjusiems oportunistinių infekcijų (infekcijų,

kuriomis serga silpną imuninę sistemą turintys žmonės), greitai po ŽIV infekcijos gydymo pradžios gali pasireikšti ankstesnių infekcijų požymių ir uždegimo simptomų. Manoma, kad šių simptomų pasireiškia dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, dėl kurio organizmas gali kovoti su infekcijomis, kuriomis galėjo būti sergama be akivaizdžių simptomų.

- **Autoimuninių sutrikimų**, kai imuninė sistema atakuoja sveikus kūno audinius, taip pat gali pasireikšti pradėjus vartoti vaistų ŽIV infekcijai gydyti. Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Stebėkite, ar neišsivystė infekcijos požymių arba kitų simptomų, pvz.:
 - raumenų silpnumas;
 - silpnumas, prasidedantis plaštakose ir pėdose ir plintantis į liemenį;
 - palpitacijos, drebulys arba padidėjęs aktyvumas.
- **Pastebėję šiuos arba bet kokius kitus uždegimo arba infekcijos simptomus, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

Galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnas šalutinis poveikis (*gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių*)

- viduriavimas, vėmimas, pykinimas
- galvos svaigimas, galvos skausmas
- bėrimas
- silpnumo jausmas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje
- padidėjusį kreatiniazės aktyvumą

Dažnas šalutinis poveikis (*gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių*)

- skausmas, pilvo skausmas
- miego sutrikimas, nenormalūs sapnai
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio, išsipūtimo jausmu, pilvo pūtimu
- bėrimas (įskaitant raudonas dėmeles ar spuogelius, kartais su pūslelėmis ir odos pabrinkimu), kas gali rodyti alerginę reakciją, niežulys, odos spalvos pokyčiai, įskaitant odos patamsėjimą lopais
- kitos alerginės reakcijos: švokščiantis alsavimas, patinimas ar apsvaigimas
- kaulų masės sumažėjimas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį leukocitų kiekį kraujyje (sumažėjus leukocitų kiekiui kraujyje Jūs galite tapti imlesnis infekcijai)
- padidėjusį trigliceridų (riebiųjų rūgščių) kiekį, tulžies pigmentų ar cukraus kiekį kraujyje
- kepenų ar kasos sutrikimus

Nedažnas šalutinis poveikis (*gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių*)

- pilvo skausmas, sukeltas kasos uždegimo
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas
- anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis)
- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas, kuris gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje
- šlapimo pokyčius

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- laktatacidozė (žr. *Galimas sunkus šalutinis poveikis*)
- kepenų suriebėjimas
- odos ar akių pageltimas, niežulys arba pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo
- inkstų uždegimas, padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys, inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimai
- kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeliantis lūžius)
- nugaros skausmas, sukeltas inkstų ligos

Su inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimais gali būti susijęs raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeliantis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas.

→ **Jeigu pasireiškė arba pasunkėjo bet kuris pirmiau nurodytas šalutinis poveikis**, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas.

- **Kaulų ligos.** Vartojant kombinuotų antiretrovirusinių vaistų, pvz., emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama *kaulų nekroze* (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Ilgas tokių vaistų vartojimas, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio gėrimas, labai silpna imuninė sistema ir antsvoris – tai gali būti keli iš daugelio rizikos veiksnių, dėl kurių gali išsivystyti ši liga. Kaulų nekrozės požymiai:
 - sąnarių sustingimas;
 - sąnarių (ypač klubų, kelių ir pečių) gėlimas ir skausmas;
 - pasunkėję judesiai.

→ **Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.**

ŽIV gydymo metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Kitas poveikis vaikams

- Vaikams, vartojantiems emtricitabino, labai dažnai pakinta odos spalva, įskaitant
 - odos patamsėjimą lopais
- Vaikams dažnai sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija).
 - dėl to vaikas gali būti pavargęs arba dusti.

→ **Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, praneškite gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po {Tinka iki} arba {EXP} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinės plokštelės

Nelaikyti aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Buteliukas

Nelaikyti aukštesnėje nei 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

Tinkamumo laikas po buteliuko pirmo atidarymo: 2 mėnesiai.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra *emtricitabinas* ir *tenofoviras dizoproksilis*. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (atitinka 300,7 mg tenofoviro dizoproksilio sukcinato arba 136 mg tenofoviro).
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės branduolys: pregelifikuotas krakmolos, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, natrio stearilo fumaratas, stearino rūgštis.
Tabletės apvalkalas: hipromeliozė 5 cP, titano dioksidas (E 171), makrogolis, indigokarmino aliuminio dažai (E 132). Žr. 2 skyrių „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtyje yra laktozės“, „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sudėtyje yra natrio“.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka išvaizda ir kiekis pakuotėje

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra mėlynos, ovalo formos, abipus išgaubtos 20 mm x 10 mm dydžio.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tiekiamas kartoninėse dėžutėse po 28, 84 plėvele dengtas tabletes ir 28 x 1 plėvele dengta tabletė lizdinėje plokštelėje.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių, su plastikiniu vaikų sunkiai atidaromu dangteliu su silikagelio sausiklio, kuris padeda apsaugoti tabletes. Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: dėžutėse yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

Gamintojai:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

BioARS Therapeutics A.E.

Τηλ: + 30 2107717598

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.