

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica 200 mg/245 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofoviridizoproksila (u obliku tenofoviridizoproksilsukcinata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 96 mg laktoze.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Plava, filmom obložena tableta u obliku kapsule, dimenzije 19,3 mm x 8,8 mm ravna na obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje infekcije virusom HIV-1:

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica je indiciran u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji za liječenje odraslih osoba koje su zaražene virusom HIV-1 (vidjeti dio 5.1).

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

Predekspozicijska profilaksa (PrEP):

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

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Liječenje ili sprječavanje HIV-a u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, tjelesne težine najmanje 35 kg: Jedna tableta, jednom dnevno.

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

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

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

Posebne populacije

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

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

Odrasle osobe s oštećenjem bubrega:

Ovaj lijek smije se koristiti u osoba s klirensom kreatinina (CrCl) < 80 ml/min samo ako se smatra da su moguće koristiti veće od mogućih rizika. Vidjeti tablicu 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica u odraslih osoba s oštećenjem funkcije bubrega

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

Pedijatrijska populacija s oštećenjem bubrega:

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

Oštećenje funkcije jetre: u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doziranja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

Način primjene

Kroz usta. Lijek je najbolje uzimati s hranom.

Tableta lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica može se smrviti u približno 100 ml vode, soka od naranče ili soka od grožđa i odmah uzeti.

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prijenos HIV-a:

Iako je dokazano da učinkovita supresija virusa antiretrovirusnom terapijom znatno smanjuje rizik od prijenosa spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Potrebno je primijeniti mjere opreza za sprječavanje prijenosa HIV-a od strane zaraženih osoba u skladu s nacionalnim smjernicama.

Bolesnici s virusom HIV-1 koji nosi mutaciju

Primjenu kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil treba izbjegavati u bolesnika s HIV-1 koji nosi mutaciju K65R, a koji su već bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Ukupna strategija sprječavanja infekcije virusom HIV-1

Kombinacija emtricitabin/tenofoviridizoproksil nije uvijek djelotvorna u sprječavanju dobivanja virusa HIV-1. Nije poznato vrijeme do nastupa zaštite nakon početka uzimanja kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil.

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

Rizik od rezistencije kod neotkrivene infekcije virusom HIV-1:

Kombinacija emtricitabin/tenofoviridizoproksil smije se primjenjivati za smanjenje rizika od dobivanja virusa HIV-1 samo u osoba u kojih je potvrđeno da su HIV-negativne (vidjeti dio 4.3). Dok uzimaju ovaj lijek zbog predekspozicijske profilakse, te se osobe trebaju često testirati (npr. najmanje svaka 3 mjeseca) pomoću kombiniranog testa antigen-protutijelo kako bi se potvrdilo da su i dalje HIV-negativni.

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

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

Važnost pridržavanja terapije:

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

Bolesnici s infekcijom virusom hepatitisa B ili C

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

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

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

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

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

Bolest jetre

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

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

Učinci na bubrege i kosti u odraslih

Učinci na bubrege

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

Praćenje funkcije bubrega

Prije nego se započne terapija kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil za liječenje infekcije virusom HIV-1 ili za predekspozicijsku profilaksu, preporučuje se u svih osoba izračunati klirens kreatinina.

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

U osoba s rizikom od bolesti bubrega potrebno je češće pratiti funkciju bubrega. Vidjeti također niže pod *Istovremena primjena s drugim lijekovima*.

Postupanje u slučaju sumnje na oštećenje bubrega u bolesnika zaraženih virusom HIV-1

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

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

Postupanje u slučaju sumnje na oštećenje bubrega kod predekspozicijske profilakse

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

Učinci na kosti

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

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

Liječenje infekcije virusom HIV-1

Smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) pri primjeni tenofoviridizoproksila opaženo je u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju do 144 tjedna u bolesnika inficiranih HIV-om ili HBV-om. Ta smanjenja BMD-a obično su se poboljšala nakon prekida liječenja.

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

Predekspozicijska profilaksa:

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

Učinci na bubrege i kosti u pedijatrijskoj populaciji

Pri liječenju infekcije virusom HIV-1 u pedijatrijskoj populaciji, postoje nesigurnosti vezane uz dugoročne učinke tenofoviridizoproksila na bubrege i kosti te dugoročne učinke kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil na bubrege i kosti kada se primjenjuje za predekspozicijsku profilaksu u adolescenata koji nisu zaraženi virusom HIV-1 (vidjeti dio 5.1). Štoviše, reverzibilnost toksičnosti za bubrege nakon prestanka primjene tenofoviridizoproksila za liječenje infekcije virusom HIV-1 ili nakon prestanka primjene kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil za predekspozicijsku profilaksu ne može se sa sigurnošću utvrditi. Preporučuje se multidisciplinarni pristup kako bi se odredio omjer koristi i rizika primjene kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil za liječenje infekcije virusom HIV-1 ili za predekspozicijsku profilaksu, odlučilo o prikladnom praćenju tijekom liječenja (uključujući odluku o prekidu liječenja) i razmotrila potreba za dodatnim liječenjem od slučaja do slučaja.

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

Učinci na bubrege

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

Praćenje funkcije bubrega

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

Postupanje u slučaju sumnje na oštećenje bubrega

Ako su u bilo kojeg pedijatrijskog bolesnika koji prima kombinaciju emtricitabin/tenofoviridizoproksil fosfati u serumu < 3,0 mg/dL (0,96 mmol/L), unutar jednog tjedna treba ponovno procijeniti funkciju bubrega, kao i izmjeriti koncentracije glukoze u krvi, kalija u krvi i glukoze u mokraći (vidjeti dio 4.8,

proksimalna tubulopatija). Ako se posumnja na abnormalnosti funkcije bubrega ili ih se otkrije, potrebno je konzultirati se s nefrologom o mogućnosti prekida primjene kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil. Prekid primjene kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio ni jedan drugi uzrok.

Istovremena primjena i rizik od toksičnosti za bubrege

Vrijede iste preporuke kao za odrasle (vidjeti dio Istovremena primjena drugih lijekova, u nastavku).

Oštećenje bubrega

Ne preporučuje se primjena kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil u osoba s oštećenjem bubrega mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

Liječenje kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil ne smije se započeti u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem bubrega i mora se prekinuti u pedijatrijskih bolesnika koji tijekom primjene razvijaju oštećenje bubrega.

Učinci na kosti

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

Ako se tijekom primjene kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil kod nekog pedijatrijskog bolesnika otkriju abnormalnosti kosti ili se na njih posumnja, potrebno je konzultirati se s endokrinologom i/ili nefrologom.

Tjelesna težina i metabolički parametri

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

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertenzija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (CART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene koja može prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije i upalu pluća uzrokovanu *Pneumocystis jirovecii*. Potrebno je procijeniti svaki upalni simptom i po potrebi uvesti liječenje. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim,

prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja.

Oportunističke infekcije

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji primaju terapiju kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om pa stoga trebaju biti pod pažljivim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Osteonekroza

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

Istovremena primjena drugih lijekova

Potrebno je izbjegavati primjenu lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica uz istovremenu ili nedavnu primjenu nefrotoksičnih lijekova (vidjeti dio 4.5). Ako se istovremena primjena ovog lijeka i nefrotoksičnih lijekova ne može izbjeći, potrebno je tjedno pratiti funkciju bubrega.

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

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

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin, tenofoviridizoproksil, tenofovirafenamid ili s drugim analozima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica se ne smije primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom.

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

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

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

Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina

Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Trostruka terapija nukleozidima

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

Starije osobe

Kombinacija emtricitabin /tenofoviridizoproksil nije ispitana u bolesnika starijih od 65 godina. Kod starijih je osoba veća vjerojatnost smanjene funkcije bubrega, pa je stoga potrebno s oprezom pristupiti liječenju lijekom Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica.

Pomoćne tvari

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica sadrži emtricitabin i tenofoviridizoproksil, pa sve interakcije koje su utvrđene u zasebnoj primjeni tih lijekova mogu nastupiti i s ovim lijekom (Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica). Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

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

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

Istovremena primjena koja se ne preporučuje

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

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

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

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

Druge interakcije

Interakcije između kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila ili njenih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova navedene su u Tablici 2 (povećanje je označeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, bez promjene kao “↔”, dvaput na dan kao “b.i.d.” i jedanput na dan kao “q.d.”). U zagradama su prikazani 90-postotni intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

Tablica 2: Interakcije između kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil ili njenih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
ANTIINFektivNI LIJEKOVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridizoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Ne preporučuje se prilagođavati dozu. Povećana izloženost tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Funkciju bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofoviridizoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećana izloženost tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofoviridizoproksil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)	Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećana izloženost tenofoviru može pojačati nuspojave povezane s tenofovirom, uključujući poremećaje bubrega. Funkciju bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		

Didanozin/Tenofovirdizoproksil	Istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina povećava sistemsku izloženost didanozinu za 40-60%	Ne preporučuje se istovremena primjena emtricitabin/tenofovirdizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4). Povećanje sistemske izloženosti didanozinu može povećati rizik od nuspojava povezanih s didanozinom. Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, katkada sa smrtnim ishodom. Istovremena primjena tenofovirdizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog unutarstanične interakcije koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza didanozina od 250 mg, koja je primijenjena istodobno s terapijom tenofovirdizoproksilom, povezuje se s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije.
Didanozin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Lamivudin/Tenofovirdizoproksil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (od ↓ 8% do ↑ 15%) C _{max} : ↓ 24% (od ↓ 44 do ↓ 12) C _{min} : NI Tenofovir: AUC: ↓ 4% (od ↓ 15 do ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (od ↓ 96 do ↑ 108) C _{min} : NI	Lamivudin i emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smiju se primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.4).
Efavirenz/Tenofovirdizoproksil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (od ↓ 7 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (od ↓ 9 do ↑ 2) C _{min} : NI Tenofovir: AUC: ↓ 1% (od ↓ 8 do ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (od ↓ 6 do ↑ 22) C _{min} : NI	Nije potrebno prilagođivati dozu efavirena.
Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofovirdizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofovirdizoproksil 245 mg)
LJIEKOVI PROTIV INFEKCIJA		
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa B (HBV)		
Adefovirdipivoksil/ Tenofovirdizoproksil	Adefovirdipivoksil: AUC: ↓ 11% (od ↓ 14 do ↓ 7)	Adefovirdipivoksil i emtricitabin/tenofovirdizoproksil ne smiju se

	<p>C_{max}: ↓ 7% (od ↓ 13 do ↓ 0) C_{min}: NI</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (od ↓ 5 do ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (od ↓ 7 do ↑ 6) C_{min}: NI</p>	primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.4).
Antivirusni lijekovi za virus hepatitisa C (HCV)		
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovir dizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (od ↑ 74 do ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (od ↑ 54 do ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (od ↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (od ↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (od ↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (od ↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (od ↑ 37 do ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (od ↑ 38 do ↑ 57)</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovir dizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovir dizoproksil, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Sigurnost tenofovir dizoproksila prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvikom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija ako alternativna terapija nije dostupna (vidjeti dio 4.4).</p>
Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofovir dizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofovir dizoproksil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir dizoproksil</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovir dizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu</p>

(200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (od ↓ 35 do ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (od ↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (od ↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (od ↑ 42 do ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (od ↑ 54 do ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (od ↑ 49 do ↑ 70)</p>	<p>pojačati nuspojave vezane uz tenofovidizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovidizoproksila prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavinom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija ako alternativna terapija nije dostupna (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovidizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (od ↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (od ↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (od ↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Nema preporučene prilagodbe doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovidizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofovidizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofovidizoproksil 245 mg)
	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (od ↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (od ↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (od ↑ 137 do ↑ 197)</p>	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovidizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (od ↑ 31 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (od ↑ 74 do ↑ 110)</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovidizoproksilom, uključujući poremećaje funkcije bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 do ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 do ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 do ↑ 126)</p>	Nije potrebno prilagođavati dozu. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/ tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 do ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 do ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 do ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 do ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 do ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 do ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 do ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 do ↑ 48)</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvikom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. Ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije(vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/ tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 do ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 do ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 do ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 do ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 do ↑ 59)</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksil, sofosbuvira/velpatasvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvvirom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. Ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije(vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/ tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 do ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 do ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 do ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i lopinavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvikom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. Ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije(vidjeti dio 4.4).</p>

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabin/ tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 do ↑ 48)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 do ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 do ↑ 79)</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</p>	Očekuje se da će istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira i efavirena smanjiti koncentracije velpatasvira u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira s režimima koji sadrže efavirenz.
Lijekovi prema terapijskim	Učinci na razinu lijekova	Preporuka za istodobnu

područjima	Postotak prosječne promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)</p>	Ne preporučuje se prilagodba doziranja. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz 90% intervale pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istodobnu primjenu s kombinacijom emtricitabin/tenofoviridizoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridizoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : NP GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : NP Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 143% C _{max} : ↑ 72% C _{min} : ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 60% C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksi laprevira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila pri istovremenoj primjeni sa sofosbuvirovom/velpatasvirom/v oksilaprevirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavirovom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije(vidjeti dio 4.4).

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

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

NI = nije izračunato.

NP = nije primjenjivo

¹ Podaci generirani prilikom istovremene primjene s ledipasvirom/sofosbuvvirom. Primjena s vremenskim odmakom (s 12 sati razmaka) dala je slične rezultate.

² Glavni metabolit sofosbuvira u cirkulaciji.

³ Ispitivanje provedeno s dodatnom dozom voksilaprevira od 100 mg kako bi se dosegle izloženosti voksilapreviru očekivane u bolesnika zaraženih HCV-om.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) ukazuju da emtricitabin i tenofoviridizoproksil ne uzrokuju malformacije i da nemaju fetoneonatalni toksični učinak. Ispitivanja emtricitabina i tenofoviridizoproksila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se za vrijeme trudnoće može razmotriti primjena lijeka Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica ako je neophodno.

Dojenje

Pokazalo se da se emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima emtricitabina i tenofovira na novorođenčad/dojenčad, stoga se ovaj lijek ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Kao opće pravilo, preporučuje se da majke inficirane HIV-om ni pod kojim okolnostima ne doje svoju dojenčad, kako bi se izbjegao prijenos virusa HIV-a na dojenče.

Plodnost

Nema podataka o učinku ovog lijeka na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak emtricitabina ili tenofoviridizoproksila na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

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

Predekspozicijska profilaksa: U dva randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja (iPrEx, Partners PrEP) u kojima je 2830 odraslih koji nisu bili zaraženi virusom HIV-1 primalo kombinaciju emtricitabin/tenofoviridizoproksil jednom dnevno za predekspozicijsku profilaksu, nisu bile utvrđene nove nuspojave. Osobe su bile praćene tijekom medijana od 71 tjedna odnosno 87 tjedana. Najčešća nuspojava prijavljena u skupini koja je primala kombinaciju emtricitabin/tenofoviridizoproksil u ispitivanju iPrEx bila je glavobolja (1%).

Tablični prikaz nuspojava

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

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava povezanih s pojedinom komponentom kombinacije emtricitabin/tenofoviridizoproksil na temelju kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet

Učestalost	Emtricitabin	Tenofovirdizoproksil
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>		
Često:	neutropenija	
Manje često:	anemija ²	
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>		
Često:	alergijske reakcije	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>		
Vrlo često:		hipofosfatemija ¹
Često:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Manje često:		hipokalemija ¹
Rijetko:		laktacidoza
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>		
Često:	nesanica, abnormalni snovi	
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>		
Vrlo često:	glavobolja	omaglica
Često:	omaglica	glavobolja
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>		
Vrlo često:	proljevanje, mučnina	proljevanje, povraćanje, mučnina
Često:	povišena amilaza uključujući povišenu amilazu gušterače, povišena serumska lipaza, povraćanje, bolovi u trbuhu, dispepsija	bolovi u trbuhu, distenzija trbuha, flatulencija
Manje često:		pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>		
Često:	povišena aspartat aminotransferaza (AST) u serumu i/ili povišena alanin aminotransferaza (ALT) u serumu, hiperbilirubinemija	povišene transaminaze
Rijetko:		jetrena steatoza, hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>		
Vrlo često:		osip
Često:	vezikulobulozni osip, pustulozni osip, makulopapularni osip, osip, svrbež, urtikarija, promjena boje kože (pojačana pigmentacija) ²	
Manje često:	angioedem ³	
Rijetko:		angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>		
Vrlo često:	povišena kreatin kinaza	
Često:		smanjena mineralna gustoća kostiju
Manje često:		rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹
Rijetko:		osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{1,3} , miopatija ¹

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

¹ Ova nuspojava može nastati kao posljedica proksimalne bubrežne tubulopatije. Ne smatra se da je uzročno povezana s tenofoviridizoproksilom ako tubulopatija nije prisutna.

² Anemija je bila česta, a promjena boje kože (povećana pigmentacija) vrlo česta kad se emtricitabin primjenjivao u pedijatrijskih bolesnika.

³ Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet, ali nije opažena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima emtricitabina u odraslih ili u kliničkim ispitivanjima emtricitabina u pedijatrijskih bolesnika inficiranih HIV-om ili u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima tenofoviridizoproksila ili programu proširenog pristupa terapiji tenofoviridizoproksilom. Kategorija učestalosti procijenjena je pomoću statističkog proračuna na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih emtricitabinu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n = 1563) ili tenofoviridizoproksilu u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima i programu proširenog pristupa liječenju (n = 7319).

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje funkcije bubrega: Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Remedica može prouzročiti oštećenje bubrega, pa se preporučuje praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofoviridizoproksilom. Međutim, u nekih se bolesnika zaraženih virusom HIV-1 smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom. Bolesnici s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su bolesnici s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili bolesnici koji istovremeno primaju nefrotoksične lijekove) pod povećanim su rizikom od nepotpunog oporavka funkcije bubrega usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 4.4).

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

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

Sindrom imunološke reaktivacije: U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja CART-om može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene. Prijavljena je pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja je jako varijabilno, te se ovi događaji mogu pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza: Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Procjena nuspojava povezanih s emtricitabinom temelji se na iskustvu triju ispitivanja provedenih na pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 4 mjeseca do 18 godina zaraženima HIV-om (n = 169), u kojima

su bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (n = 123) i prethodno liječeni bolesnici (n = 46) primali emtricitabin u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Uz nuspojave zabilježene u odraslih, anemija (9,5%) i promjena boje kože (31,8%) pojavile su se češće u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih (vidjeti dio 4.8, Tablični prikaz nuspojava).

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

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

U ispitivanju GS-US-104-0352, 89 pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 medijana dobi od 7 godina (raspon: 2 do 15 godina) bilo je izloženo tenofoviridizoproksilu tijekom medijana od 331 tjedna. Osam od 89 bolesnika (9,0 %) prekinulo je uzimanje ispitivanog lijeka zbog štetnih događaja povezanih s bubrezima. Pet ispitanika (5,6 %) imalo je laboratorijske nalaze koji klinički odgovaraju proksimalnoj bubrežnoj tubulopatiji, od kojih je njih 4 prekinulo liječenje tenofoviridizoproksilom. Sedmero bolesnika imalo je procijenjenu brzinu glomerularne filtracije između 70 i 90 mL/min/1,73 m². U troje od njih pojavilo se klinički značajno smanjenje procijenjene brzine glomerularne filtracije tijekom liječenja, koja se poboljšala nakon prestanka uzimanja tenofoviridizoproksila.

Druge posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega: Tenofoviridizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost, pa se preporučuje pomno nadziranje funkcije bubrega u svih odraslih osoba s oštećenom funkcijom bubrega koji primaju Emtricitabin/tenofoviridizoproksilom Remedica (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2). Primjena Emtricitabin/tenofoviridizoproksilom Remedica ne preporučuje se u osoba mlađih od 18 godina s oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

I emtricitabin trifosfat i tenofovir difosfat slabi su inhibitori DNK polimeraza sisavaca, a toksičnost po mitohondrije nije dokazana *in vitro* i *in vivo*.

Antivirusno djelovanje in vitro:

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

Rezistencija:

In vitro: Rezistencija je bila opažena *in vitro* i u nekih bolesnika inficiranih virusom HIV-1, zbog razvoja mutacije M184V/I uz emtricitabin ili mutacije K65R uz tenofovir. Virusi rezistentni na emtricitabin s mutacijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin. Mutacija K65R može se također izdvojiti s abakavirom ili didanozinom, a rezultira smanjenom osjetljivošću na ove lijekove plus lamivudin, emtricitabin i tenofovir. Tenofovirdizoproksil potrebno je izbjegavati u bolesnika s HIV-1 koji nose mutaciju K65R. Uz to, tenofovirom je izdvojena K70E supstitucija u HIV-1 reverznoj transkriptazi što rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovir.

HIV-1 koji je izražavao tri ili više mutacija povezanih s analogom timidina (TAMs; thymidine-analogue associated mutations), koje su uključivale bilo M41L ili L210W mutaciju reverzne transkriptaze, pokazao je smanjenu osjetljivost na tenofovirdizoproksil.

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

- Mutacija M184V/I razvila se u 2/19 (10,5%) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine emtricitabin/tenofovirdizoproksil/efavirenz, te u 10/29 (34,5%) izolata analiziranih u bolesnika iz skupine lamivudin/zidovudin/efavirenz (p-vrijednost < 0,05, Fisherov egzaktni test koji

uspoređuje skupinu emtricitabin+tenofoviridizoproksil sa skupinom lamivudin/zidovudin među svim ispitanicima).

- Nijedan analizirani virus nije sadržavao mutaciju K65R ili K70E.
- Genotipska rezistencija na efavirenz, pretežno mutacija K103N, razvila se kod virusa u 13/19 (68%) bolesnika iz skupine emtricitabin/tenofoviridizoproksil/efavirenz te kod virusa u 21/29 (72%) bolesnika u usporednoj skupini.

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

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

Klinički podaci

Liječenje infekcije virusom HIV-1: U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934), odrasli bolesnici inficirani s HIV-1 koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnom terapijom primali su ili emtricitabin, tenofoviridizoproksil i efavirenz (n=255) po režimu doziranja jedanput na dan, ili fiksnu kombinaciju lamivudina i zidovudina davanu dva puta na dan te efavirenz jedanput na dan (n=254). Bolesnicima u skupini emtricitabin i tenofoviridizoproksil davana je kombinacija emtricitabin/tenofoviridizoproksil i efavirenz od 96. do 144. tjedna. Na početku su randomizirane skupine imale sličan medijan plazmatske HIV-1 RNK (5,02 i 5,00 log₁₀ kopija/ml) i broj CD4 stanica (233 i 241 stanica/mm³). Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ovom ispitivanju bila je postizanje i održavanje potvrđene HIV-1 RNK koncentracije < 400 kopija/ml tijekom 48 tjedana. Sekundarne su analize djelotvornosti tijekom 144 tjedna uključivale udio bolesnika s HIV-1 RNK koncentracijama < 400 ili < 50 kopija/ml te promjenu broja CD4 stanica od početne vrijednosti.

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

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

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

* Bolesnicima koji su primali emtricitabin, tenofoviridizoproksil i efavirenz, davana je kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila plus efavirenz od 96. do 144. tjedna.

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

TLOVR = vrijeme do gubitka virološkog odgovora

a: Van Elterenov test

U randomiziranom kliničkom ispitivanju (M02-418) 190 odraslih osoba, koje prije nisu primale antiretrovirusnu terapiju, također je bilo liječeno jedanput na dan emtricitabinom i tenofoviridizoproksilom u kombinaciji s lopinavirom/ritonavirovom davanoj jedanput ili dvaput na dan. U 48. tjednu je 70% odnosno 64% bolesnika pokazalo HIV-1 RNK < 50 kopija/ml uz režim doziranja lopinavira/ritonavira jedanput odnosno dvaput na dan. Srednje promjene broja CD4 stanica od početne vrijednosti bile su +185 stanica/mm³ odnosno +196 stanica/mm³

Ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika koji su bili istovremeno inficirani s HIV-om i HBV-om, navodi na zaključak da liječenje s emtricitabinom ili tenofoviridizoproksilom u kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji, u cilju kontroliranja infekcije HIV-om, također rezultira smanjenjem HBV DNK (smanjenje od 3 log₁₀ odnosno smanjenje od 4 do 5 log₁₀) (vidjeti dio 4.4).

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

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

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabin/ tenofoviridizoproksil (n = 1251)
Dob (godine), srednja vrijednost (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasa, N (%)		

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

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

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

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

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

^aP-vrijednosti prema log-rang testu. P-vrijednosti za URAI odnose se na nultu hipotezu da se djelotvornost razlikuje između podskupina (URAI, bez URAI).

^bSmanjenje relativnog rizika izračunato za mITT na temelju incidentne serokonverzije, tj. one koja je nastupila u razdoblju nakon početka ispitivanja do prve kontrole nakon početka liječenja (približno 1 mjesec nakon zadnjeg izdavanja ispitivanog lijeka).

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

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

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

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

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

	Tenofoviridzoproksil 245 mg (u obliku	

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

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

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

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

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

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

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

^a 'Slučaj' = osoba sa serokonverzijom HIV-a; 'Kohorta' = 100 nasumično odabranih ispitanika iz skupine koja je primala tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg i skupine koja je primala kombinaciju emtricitabin/tenofovirdizoproksil. Mjerljive razine

tenofovira u plazmi bile su ispitane samo u uzorcima „slučajeva” i „kohorte” uzetih od ispitanika randomiziranih ili u skupinu koja je primala tenofovirdizoproksil u dozi od 245 mg ili u skupinu koja je primala kombinaciju emtricitabin/tenofovirdizoproksil.

^b U ispitanika u podispitivanju aktivno je praćeno pridržavanje terapije, npr. putem nenajavljenih kućnih posjeta i brojenja tableta, i savjetovanja radi poboljšanja suradljivosti u uzimanju ispitivanog lijeka.

Pedijatrijska populacija

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

Liječenje infekcije virusom HIV-1 u pedijatrijskoj populaciji

Nisu provedena klinička ispitivanja kombinacije emtricitabin/tenofovirdizoproksil u pedijatrijskoj populaciji zaraženoj virusom HIV-1.

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

Ispitivanja s emtricitabinom

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

Ispitivanja s tenofovirdizoproksilom

U ispitivanju GS-US-104-0321, 87 prethodno liječenih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina zaraženih virusom HIV-1 primalo je tenofovirdizoproksil (n = 45) ili placebo (n = 42) u kombinaciji s optimiziranom osnovnom terapijom tijekom 48 tjedana. Zbog ograničenja ispitivanja, korist od tenofovirdizoproksila u usporedbi s placeboom nije dokazana temeljem razina plazmatske HIV-1 RNK u 24. tjednu. Međutim, korist za adolescentsku populaciju očekuje se na temelju ekstrapolacije podataka za odrasle i usporednih farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2). U bolesnika koji su primili tenofovirdizoproksil odnosno placebo, početna srednja z-vrijednost BMD-a u području lumbalne kralježnice bila je -1,004 odnosno -0,809, a početna srednja z-vrijednost ukupnog BMD-a bila je -0,866 odnosno -0,584. Srednje vrijednosti promjene u 48. tjednu (kraj dvostruko slijepa faze) bile su -0,215 odnosno -0,165 u z-vrijednosti BMD-a u području lumbalne kralježnice te -0,254 odnosno -0,179 u z-vrijednosti ukupnog BMD-a u skupini koja je primala tenofovirdizoproksil odnosno placebo. Srednja vrijednost stope povećanja BMD-a bila je manja u skupini koja je dobivala tenofovirdizoproksil nego u skupini koja je dobivala placebo. U 48. tjednu šest adolescenata u skupini koja je dobivala tenofovirdizoproksil i jedan adolescent u skupini koja je dobivala placebo imali su značajan gubitak BMD-a u području lumbalne kralježnice (definiran kao gubitak > 4%). U 28 bolesnika koji su primali tenofovirdizoproksil tijekom 96 tjedana, z-vrijednosti BMD-a u području lumbalne kralježnice smanjile su se za -0,341, a vrijednosti za cijelo tijelo za -0,458.

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

U pedijatrijskih bolesnika zabilježena su smanjenja BMD-a. U bolesnika koji su primili tenofovirdizoproksil odnosno stavudin ili zidovudin, početna srednja z-vrijednost BMD-a u području lumbalne kralježnice bila je -1,034 odnosno -0,498, a ukupnog BMD-a -0,471 odnosno -0,386. Srednje vrijednosti promjene u 48. tjednu (kraj randomizirane faze) bile su 0,032 odnosno 0,087 u z-

vrijednostima BMD-a u području lumbalne kralježnice te -0,184 odnosno -0,027 u z-vrijednostima ukupnog BMD-a za skupinu koja je primila tenofoviridizoproksil odnosno skupinu koja je primila stavudin ili zidovudin. U 48. tjednu, srednja vrijednost stope povećanja BMD-a u području lumbalne kralježnice u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil bila je slična onoj skupine koja je primala stavudin ili zidovudin. Ukupno povećanje BMD-a bilo je manje u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil nego u skupini koja je primala stavudin ili zidovudin. Jedan ispitanik iz skupine liječene tenofoviridizoproksilom (nijedan iz skupine liječene stavudinom ili zidovudinom) imao je značajan (> 4%) gubitak BMD-a u području lumbalne kralježnice u 48. tjednu. U 64 ispitanika koji su primali tenofoviridizoproksil tijekom 96 tjedana z-vrijednosti BMD-a smanjile su se za -0,012 u području lumbalne kralježnice, a z-vrijednosti BMD-a cijelog tijela smanjile su se za -0,338. z-vrijednosti BMD-a nisu prilagođene s obzirom na visinu i težinu.

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

Predekspozicijska profilaksa u pedijatrijskoj populaciji

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioekvivalencija jedne filmom obložene tablete kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila s jednom 200 mg tvrdom kapsulom emtricitabina i jednom 245 mg filmom obloženom tabletom tenofoviridizoproksila, utvrđena je nakon primjene jednostruke doze u zdravih ispitanika natašte. Nakon peroralne primjene kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila u zdravih ispitanika, emtricitabin i tenofoviridizoproksil se vrlo brzo apsorbiraju, a tenofoviridizoproksil se pretvara u tenofovir. Maksimalne koncentracije emtricitabina i tenofovira zapažaju se u serumu unutar 0,5 do 3,0 h od doziranja natašte. Uzimanje kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila s hranom rezultiralo je odgodom od približno tri četvrtine sata u postizanju maksimalnih koncentracija tenofovira i porastom vrijednosti AUC i C_{max} za tenofovir od približno 35% odnosno 15%, kada je lijek uziman s obrokom bogatim mastima ili s laganim obrokom, u usporedbi s uzimanjem natašte. Da bi se optimizirala apsorpcija tenofovira, preporučuje se emtricitabin/tenofoviridizoproksil uzimati s hranom.

Distribucija

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

Biotransformacija

Metabolizam emtricitabina je ograničen. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dijela molekule pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (oko 9% doze), i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (oko 4% doze). *In vitro* ispitivanja pokazala su da ni tenofoviridizoproksil ni tenofovir nisu supstrati za CYP450 enzime. Ni emtricitabin ni tenofovir *in vitro* nisu inhibirali metabolizam lijekova posredovan bilo kojim od glavnih humanih

CYP450 izooblika uključenih u biotransformaciju lijekova. Također, emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukuronil transferazu, enzim koji je odgovoran za glukuronidaciju.

Eliminacija

Emtricitabin se prvenstveno izlučuje preko bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz mokraće (oko 86%) i stolice (oko 14%). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći kao tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 ml/min. Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije emtricitabina je oko 10 sati.

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

Starije osobe

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

Spol

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

Etnička pripadnost

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

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

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

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

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

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

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

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

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

Tenofoviridizoproksil: Ne klinička ispitivanja sigurnosne farmakologije tenofoviridizoproksila ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na štakorima, psima i majmunima pri razinama izloženosti višim ili jednakim kliničkim razinama izloženosti te s mogućim značajem za kliničku upotrebu, uključuju toksičnost za bubrege i kosti i smanjenje koncentracije fosfata u serumu. Toksičnost za kosti dijagnostificirana je kao osteomalacija (kod majmuna) i snižena mineralna gustoća kostiju (BMD - *bone mineral density*) (kod štakora i pasa). U

mladih odraslih štakora i pasa toksičnost za kosti pokazala se pri izloženosti dozi ≥ 5 puta većoj od izloženosti kod pedijatrijskih ili odraslih bolesnika; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 40 puta veća izloženost nego u bolesnika). Nalazi dobiveni ispitivanjima na štakorima i majmunima pokazali su da postoji smanjenje intestinalne apsorpcije fosfata, koje je bilo povezano s djelatnom tvari, uz potencijalno sekundarno smanjenje mineralne gustoće kostiju.

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična (E460)
škrob, prethodno geliran
izopropilni alkohol
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)
boja *indigo carmine aluminium lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 30 mjeseci.
Nakon prvog otvaranja bočice rok valjanosti lijeka je 30 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica sadrži 30 filmom obloženih tableta i spremnik sa sredstvom za sušenje (silikagel). Bočica od polietilena visoke gustoće zatvorena je polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu.

Veličine pakiranja:

- 30 filmom obloženih tableta, u kutiji
- 90 (3x30) filmom obloženih tableta; tri kutije (sa po 30 tableta) omotane prozirnom folijom

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Remedica Ltd.
Aharnon Street
Limassolo Industrial Estate
3056 Limasol, Cipar

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

HR-H-279516622

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. siječnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 03. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. listopada 2024.