

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg emtricitabina i 245 mg tenofoviridizoproksila (što odgovara 291,22 mg tenofoviridizoproksilfosfata ili 136 mg tenofovira).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

Natrij

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

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Zelene do svjetlo zelene, ovalne, filmom obložene tablete, približnih dimenzija 18 mm x 10 mm, s utisnutom oznakom "E T" na jednoj strani te bez oznake na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje infekcije virusom HIV-1:

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

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Pliva je također indiciran za liječenje adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina 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):

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Pliva 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 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju Emtricitabin/tenofoviridizoproksilom Pliva mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Liječenje HIV-a u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, tjelesne težine najmanje 35 kg: jedna tableta, jedanput na dan.

Sprječavanje HIV-a u odraslih osoba: Jedna tableta, jedanput na dan.

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

Ako se propustilo uzeti dozu Emtricitabin/tenofoviridizoproksila Pliva, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Pliva treba što prije uzeti i potom je nastaviti uzimati prema uobičajenom rasporedu. Ako se propustilo uzeti dozu Emtricitabin/tenofoviridizoproksila Pliva 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 Pliva, treba uzeti drugu tabletu. Ako povraćanje nastupi nakon više od 1 sata od uzimanja Emtricitabin/tenofoviridizoproksila Pliva, 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 dio 4.4 i 5.2).

Odrasle osobe s oštećenjem bubrega:

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Pliva se smije koristiti samo u osoba s klirensom kreatinina (CrCl) < 80 mL/min ako se smatra da su moguće koristi veće od mogućih rizika. Vidjeti tablicu 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje u odraslih osoba s oštećenjem funkcije bubrega

	Liječenje infekcije virusom HIV-1	Predekspozicijska profilaksa
Blago oštećenje funkcije bubrega (CrCl 50-80 mL/min)	Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja govore u prilog doziranju emtricitabina i tenofoviridizoproksila jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).	Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja govore u prilog doziranju emtricitabina i tenofoviridizoproksila jedanput na dan u osoba koje nisu zaražene virusom HIV-1 i imaju CrCl 60-80 mL/min. Emtricitabin i tenofoviridizoproksil se ne preporučuje za primjenu u osoba koje nisu zaražene virusom HIV-1 i imaju CrCl < 60 mL/min jer nije ispitan u ove populacije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).
Umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30-49 mL/min)	Primjena Emtricitabin/tenofoviridizoproksila Pliva 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 Emtricitabin/tenofoviridizoproksila Pliva u ovoj populaciji.
Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl <30mL/min) i pacijenti na hemodijalizi	Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Pliva se ne preporučuje jer se kombiniranom tabletom ne mogu postići prikladna smanjenja doze.	Ne preporučuje se primjena Emtricitabin/tenofoviridizoproksila Pliva u ovoj populaciji.

Pedijatrijska populacija s oštećenjem bubrega

Ne preporučuje se primjena Emtricitabin/tenofoviridizoproksila Pliva u pedijatrijskih pacijenata mlađih od 18 godina zaraženih virusom HIV-1 koji imaju oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre: U pacijenata s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

Način primjene

Kroz usta. Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Pliva je najbolje uzimati s hranom.

Emtricitabin/Tenofoviridizoproksil Pliva se može 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 Emtricitabin/tenofoviridizoproksila Pliva za predekspozicijsku profilaksu u osoba s nepoznatim ili pozitivnim HIV-1 statusom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pacijenti s virusom HIV-1 koji nosi mutaciju

Primjenu kombinacije emtricitabin i tenofoviridizoproksila treba izbjegavati u pacijenata 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 emtricitabina i tenofoviridizoproksila nije uvijek djelotvorna u sprječavanju dobivanja virusa HIV-1. Nije poznato vrijeme do nastupa zaštite nakon početka uzimanja kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila.

Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Pliva se smije 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:

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

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

Važnost pridržavanja terapije:

Osobama koje nisu zaražene virusom HIV-1 treba savjetovati da se strogo pridržavaju preporučenog rasporeda doziranja Emtricitabin/tenofoviridizoproksila Pliva. Učinkovitost kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila u smanjivanju rizika od dobivanja virusa HIV-1 jako korelira s pridržavanjem terapije kako je dokazano mjerljivim razinama lijeka u krvi.

Pacijenti s infekcijom virusom hepatitisa B ili C

Pacijenti 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 pacijenata istovremeno zaraženih virusom hepatitisa B (HBV) ili virusom hepatitisa C (HCV).

Sigurnost i djelotvornost primjene kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila za predekspozicijsku profilaksu u pacijenata 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 emtricitabina i tenofoviridizoproksila nisu posebno ustanovljene u pacijenata s kroničnom infekcijom HBV-om.

Prekid terapije Emtricitabin/tenofoviridizoproksilom Pliva u pacijenata zaraženih HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Pacijente zaražene HBV-om koji prestanu uzimati Emtricitabin/tenofoviridizoproksil Pliva 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 pacijenata 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 emtricitabina i tenofoviridizoproksila nisu ustanovljene u pacijenata sa značajnim podležućim poremećajima jetre. Farmakokinetika tenofovira ispitana je u pacijenata s oštećenjem funkcije jetre i u tih pacijenata nije potrebno prilagođavati dozu. Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u pacijenata s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na minimalni jetreni metabolizam i eliminaciju emtricitabina putem bubrega, malo je vjerojatno da bi u pacijenata s oštećenjem funkcije jetre bilo potrebno prilagođavati dozu kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pacijenti 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 pacijenata 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 Emtricitabin/tenofoviridizoproksilom Pliva 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 u 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 pacijenata zaraženih virusom HIV-1:

Ako su u bilo kojeg pacijenta koji prima kombinaciju emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila u pacijenata 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 kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila također treba razmotriti u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega ako se nije utvrdio niti jedan drugi uzrok.

Sigurnost bubrega uz kombinaciju emtricitabina i tenofoviridizoproksila istraživana je samo u vrlo ograničenoj mjeri kod pacijenata zaraženih s HIV-1 s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80 mL/min). Preporučuje se prilagođavanje intervala doziranja kod pacijenata 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 pacijenata 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 kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila primjenjuje u pacijenata s klirensom kreatinina < 60 mL/min i treba pažljivo pratiti funkciju bubrega. Osim toga, klinički odgovor na liječenje treba pažljivo pratiti u pacijenata koji primaju kombinaciju emtricitabina i tenofoviridizoproksila u produljenom intervalu doziranja. Primjena kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila se ne preporučuje pacijentima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) i pacijentima kojima je potrebna hemodijaliza, jer se kombiniranom tabletom ne može postići odgovarajuće smanjenje doze (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Postupanje u slučaju sumnje na oštećenje bubrega kod predekspozicijske profilakse:

Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 kombinaciju emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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).

Tenofoviridizoproksil ujedno može izazvati smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD). U kontroliranom kliničkom ispitivanju, u bolesnika s HIV-om, koje je trajalo 144. tjedna i u kojemu je tenofoviridizoproksil uspoređivan sa stavudinom u kombinaciji s lamivudinom i efavirenzom u pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u obje su liječene skupine zapažena mala smanjenja BMD-a kuka i kralježnice. Smanjenja BMD-a kralježnice i promjene koštanih biomarkera od početne vrijednosti bili su značajno veći u skupini liječenoj tenofoviridizoproksilom u 144. tjednu. Smanjenja BMD-a kuka bila su do 96. tjedna značajno veća u toj skupini. Međutim, u ovom ispitivanju tijekom 144 tjedna nije bilo povećanog rizika od prijeloma ili znakova klinički važnih abnormalnosti kosti.

U drugim ispitivanjima (prospektivnim i presječnim), najizraženija smanjenja BMD-a bila su opažena u pacijenata liječenih tenofoviridizoproksilom 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.

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

Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila za predekspozicijsku profilaksu:

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 emtricitabina i tenofoviridizoproksila (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 emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 emtricitabina i tenofoviridizoproksila za predekspozicijsku profilaksu ne može se sa sigurnošću utvrditi.

Preporučuje se multidisciplinarni pristup kako bi se na odgovarajući način od slučaja do slučaja odredio omjer koristi i rizika liječenja, odlučilo o prikladnom praćenju tijekom liječenja (uključujući odluku o prekidu liječenja) i razmotrila potreba za dodatnim liječenjem.

Kada se kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 emtricitabina i tenofoviridizoproksila na bubrege i kosti.

Učinci na bubrege:

Bubrežne nuspojave u skladu s proksimalnom bubrežnom tubulopatijom zabilježene su u pedijatrijskih pacijenata 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 liječenja i pratiti tijekom liječenja kao u odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1 (vidjeti gore).

Postupanje u slučaju sumnje na oštećenje bubrega

Ako su u bilo kojeg pedijatrijskog pacijenta koji prima kombinaciju emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 liječenja. Prekid liječenja kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila u pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

Liječenje kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila ne smije se započeti u pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem bubrega i mora se prekinuti u pedijatrijskih pacijenata koji tijekom liječenja kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila razviju oštećenje bubrega.

Učinci na kosti

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

Ako se u pedijatrijskih pacijenata 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 suse pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U pacijenata zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati teška klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili

mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije, te upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

Oportunističke infekcije

Pacijenti zaraženi virusom HIV-1 koji primaju kombinaciju emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 pacijenata 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 pacijenata s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Pacijente 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 kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila uz istovremenu ili nedavnu primjenu nefrotoksičnih lijekova (vidjeti dio 4.5). Ako se istovremena primjena kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 pacijenata zaraženih virusom HIV-1 liječenih tenofoviridizoprosilom koji imaju čimbenike rizika za poremećaj funkcije bubrega. Ako se kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila primjenjuje istovremeno s NSAIL-om, potrebno je na odgovarajući način pratiti funkciju bubrega.

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

Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin, tenofoviridizoprosil (u obliku tenofoviridizoproksila), tenofovirafenamid ili s drugim analogima citidina, kao što je lamivudin (vidjeti dio 4.5). Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila se ne smije primjenjivati istovremeno s adefovirdipivoksilom.

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

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

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

je pratiti zbog mogućih nuspojava povezanih s tenofoviridizoproksilom.

Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina:

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

Trostruka terapija nukleozidima

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

Starije osobe

Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila se nije ispitivala u osoba starijih od 65 godina. Kod osoba starijih od 65 godina veća je vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga potrebno primijeniti oprez kad se kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila primjenjuje kod starijih osoba.

Pomoćne tvari

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Kako ova kombinacija sadrži emtricitabin i tenofoviridizoproksil, sve interakcije koje su utvrđene u zasebnoj primjeni tih lijekova mogu nastupiti i s kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila. 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

Kao fiksna kombinacija, emtricitabin i tenofoviridizoproksil 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).

Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila se ne smije istovremeno primjenjivati s adefovirdipivoksilom.

Didanozin: Ne preporučuje se istovremena primjena kombinacije emtricitabina i 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 emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila istovremeno s primjenom ili neposredno nakon 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 komponenti fiksne kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila ili njihovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova navedene su u sljedećoj 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%-tni intervali pouzdanosti, ako su dostupni.

Tablica 2: Interakcije između kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila ili njihovih pojedinačnih komponenti i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova Postotak prosječne promjene AUC, Cmax, Cmin uz 90% interval pouzdanosti ukoliko su dostupni (mehanizam)	Preporuka za istovremenu primjenu s kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila (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 to ↓ 3) Cmax: ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) Cmin: ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	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).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofoviridizoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 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: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 to ↑ 38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑ 37 to ↑ 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.	
NRTI		
Didanozin/Tenofoviridizoproksil	Istovremena primjena tenofoviridizoproksila i didanozina rezultira 40-60% -tnim povećanjem sistemske izloženosti didanozinu.	Ne preporučuje se istovremena primjena kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila i didanozina (vidjeti dio 4.4).
Didanozin/Emtricitabin	Interakcija nije ispitana.	Povećana sistemska izloženost didanozinu može povećati rizik od nuspojave povezanih s didanozinom. Zabilježeni su rijetki

		slučajevi pankreatitisa i laktacidoze, katkada sa smrtnim ishodom. Istovremena primjena tenofovidizoproksila i didanozina u dozi od 400 mg na dan bila je povezana sa značajnim smanjenjem broja CD4 stanica, vjerojatno zbog unutarstanične interakcije koja povećava količinu fosforiliranog (tj. aktivnog) didanozina. Smanjena doza didanozina od 250 mg, koja je primijenjena zajedno s terapijom tenofovidizoproksilom, povezuje se s prijavama visokih stopa virološkog neuspjeha unutar nekoliko ispitivanih kombinacija za liječenje HIV-1 infekcije.
Lamivudin/Tenofovidizoproksil	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 kombinacija emtricitabina i tenofovidizoproksila ne smiju se primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.4).
Efavirenz/Tenofovidizoproksil	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 efavirenta.
LJEEKOVI PROTIV INFEKCIJA		
Antivirusni lijekovi za virus hepatitis B (HBV)		
Adefovirdipivoksil /Tenofovidizoproksil	Adefovirdipivoksil: AUC: ↓ 11% (od ↓ 14 do ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (od ↓ 13 do ↓ 0) C _{min} : NI Tenofovir: AUC: ↓ 2% (od ↓ 5 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (od ↓ 7 do ↑ 6) C _{min} : NI	Adefovirdipivoksil i kombinacija emtricitabina i tenofovidizoproksila ne smiju se primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.4).
Antivirusni lijekovi u liječenju virusa hepatitisa C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg /dan) + atazanavir/ritonavir (300 mg 7 dan /100 mg / dan) + Emtricitabin/Tenofovidizoproksil (200 mg/245 mg /dan) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 to ↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54 to ↑ 84) C _{min} : ↑ 118% (↑ 91 to ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 34 to ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Povećane koncentracije tenofovira u plazmi koje su rezultat istovremene primjene tenofovidizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i atazanavira/ritonavira mogu povećati neželjene reakcije vezane uz tenofovidizoproksil, uključujući poremećaje u radu bubrega. Još nije utvrđena sigurnost tenofovidizoproksila kada se primjenjuje s ledipasvirom/sofosbuvikom i

	<p>C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 to ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 to ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 to ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 to ↑ 57)</p>	<p>farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavinom ili kobicistatom). Ako nema drugih mogućnosti ovu kombinaciju treba koristiti s oprezom, uz učestalo praćenje rada bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg 7 dan) + darunavir/ritonavir (800 mg 7 dan/100 mg / dan) + Emtricitabin/Tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg/dan)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 to ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 to ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 to ↑ 63) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 to ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 to ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 to ↑ 70)</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi koje su rezultat istovremene primjene tenofovirdizoproksila, ledipasvira/sofosbuvira i darunavira/ritonavira mogu povećati neželjene reakcije vezane uz tenofovirdizoproksil, uključujući poremećaj u radu bubrega. Još nije utvrđena sigurnost tenofovirdizoproksila kada se primjenjuje s ledipasvirom/sofosbuvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavinom ili kobicistatom). Ako nema drugih mogućnosti ovu kombinaciju treba koristiti s oprezom, uz učestalo praćenje rada bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg/dan) + efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg/dan)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Ne preporuča se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovira mogla bi povećati neželjene reakcije povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje u radu bubrega, čiju funkciju treba stalno pratiti (vidjeti dio 4.4).</p>

	<p>C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 to ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 to ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg/dan) + emtricitabin/rilpivirin/ tenofoviridizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg / dan)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 to ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 to ↑ 110)</p>	<p>Ne preporuča se prilagođavanje doze. Povećana izloženost tenofovira mogla bi povećati neželjene reakcije povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje u radu bubrega, čiju funkciju treba stalno pratiti (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 to ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 to ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 to ↑ 126)</p>	<p>Nije potrebno prilagođavati dozu. Povećano izlaganje tenofovira moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofoviridizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>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>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 to ↑ 49)</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i atazanavira/ritonavira mogu</p>

	<p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 to ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 to ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 to ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 to ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 to ↑ 44) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 to ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 to ↑ 48)</p>	<p>pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvrom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. Ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>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>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 to ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 to ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 to ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 to ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 to ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 to ↑ 59)</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofoviridizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofoviridizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofoviridizoproksila prilikom istovremene primjene sa sofosbuvrom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. Ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>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>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 to ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 to ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 to ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 to ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔</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</p>

	<p>C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 to ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>sa sofosbuvikom/velpatasvirom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. Ritonavirom ili kobicistatom) nije ustanovljena.</p> <p>Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežnih funkcija (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/Tenofovirdizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 to ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 to ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 to ↑ 79)</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovirdizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 to ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 to ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 to ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 to ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 to ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 to ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 to ↑ 143)</p>	<p>Očekuje se da će istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira i efavirenza smanjiti koncentracije velpatasvira u plazmi. Ne preporuča se istovremena primjena sofosbuvira/velpatasvira s režimima koje sadrže efavirenz.</p>

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir dizoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 to ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 to ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 to ↑ 92)</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođivati dozu. Povećano izlaganje tenofoviru moglo bi pojačati nuspojave povezane s tenofovir-dizoproksilom, uključujući poremećaje bubrega. Nužno je pomno praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>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/tenofovir-dizoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A 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%</p>	<p>Povećane koncentracije tenofovira u plazmi uslijed istovremene primjene tenofovir-dizoproksila, sofosbuvira/velpatasvira/voksi laprevira i darunavira/ritonavira mogu pojačati nuspojave vezane uz tenofovir-dizoproksil, uključujući poremećaje bubrega. Sigurnost tenofovir-dizoproksila pri istovremenoj primjeni sa sofosbuvikom/velpatasvirom/v oksilaprevikom i farmakokinetičkim pojačivačem (npr. ritonavikom ili kobicistatom) nije ustanovljena. Tu je kombinaciju potrebno koristiti uz oprez i često praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).</p>

	C_{max} : ↑ 48% C_{min} : ↑ 47%	
Sofosbuvir (400 mg / dan) + efavirenz/emtricitabin/ tenofovir dizoproksil (600 mg/200 mg/245 mg / dan)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max} : ↓ 19% (↓ 40 to ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↓ 23% (↓ 30 to ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45) C_{min} : ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Ribavirin/Tenofovir dizoproksil	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/Tenofovir dizoproksil	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/Tenofovir dizoproksil	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.
IMUNOSUPRESIVI		
Takrolimus/Tenofovir dizoproksil/Emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 to ↑ 11) C_{max} : ↑ 3% (↓ 3 to ↑ 9) C_{min} : NI Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 to ↓ 1) C_{max} : ↓ 11% (↓ 17 to ↓ 5) C_{min} : NI Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 to ↑ 13) C_{max} : ↑ 13% (↑ 1 to ↑ 27)	Nije potrebno prilagođivati dozu takrolimusa.

	Cmin: NI	
NARKOTIČKI ANALGETICI		
Metadon/Tenofovirdizoproksil	Metadon: AUC: ↑ 5% (od ↓ 2 do ↑ 13) Cmax: ↑ 5% (od ↓ 3 do ↑ 14) Cmin: NI	Nije potrebno prilagođivati dozu metadona.

NI = nije izračunato

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 u trudnica (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu s emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom. Ispitivanja emtricitabina i tenofovirdizoproksila na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se za vrijeme trudnoće može razmotriti primjena kombinacije emtricitabina i tenofovirdizoproksila, ako je potrebno.

Dojenje

Pokazalo se da se emtricitabin i tenofovir izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima emtricitabina i tenofovira u novorođenčadi/dojenčadi, stoga se kombinacija emtricitabina i tenofovirdizoproksila ne bi trebala primjenjivati tijekom dojenja.

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

Plodnost

Nema podataka o učinku kombinacije emtricitabina i tenofovirdizoproksila na plodnost u čovjeka.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak emtricitabina ili tenofovirdizoproksila 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 pacijente je potrebno obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja i emtricitabinom i tenofovirdizoproksilom.

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 tenofovirdizoproksilom, bile su mučnina (12%) i proljev (7%) (vidjeti dio 5.1). Profil sigurnosti primjene emtricitabina i tenofovirdizoproksila u tom ispitivanju odgovarao je prethodnom iskustvu kada se svaki od tih lijekova primjenjivao s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Predekspozicijska profilaksa: U dva randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja (iPrEx, Partners PrEP) u kojima je 2830 odraslih koji nisu bili zaraženi virusom HIV-1 primalo kombinaciju emtricitabina i tenofovirdizoproksila jedanput na dan za predekspozicijsku profilaksu nisu bile utvrđene nove nuspojave kombinacije emtricitabina i tenofovirdizoproksila. Pacijenti su bili praćeni tijekom medijana od 71 tjedna odnosno 87 tjedana. Najčešća nuspojava prijavljena u skupini koja je primala kombinaciju emtricitabina i tenofovirdizoproksila 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 smatra da su barem moguće povezane s liječenjem komponentama kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila, u pacijenata zaraženih virusom HIV-1, navedene su niže 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 emtricitabina i tenofoviridizoproksila na temelju kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet

Učestalost	Emtricitabin	Tenofoviridizoproksil
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>		
Često:	neutropenija	
Manje često:	anemija ²	
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>		
Često:	alergijska reakcija	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>		
Vrlo često:		hipofosfatemija ¹
Često:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Manje često:		hipokalemija ¹
Rijetko:		laktacidoza
<i>Psijijatrijski 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:	proljevi, mučnina	proljevi, 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 aminottransferaza (AST) u serumu i/ili povišena alanin aminottransferaza (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, 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	
Manje često:		rabdomioliza ¹ , mišićna slabost ¹
Rijetko:		osteomalacija (koja se očituje bolovima u kostima i rijetko pridonosi prijelomima) ^{1,3} , miopatija ¹
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>		
Manje često:		povišeni 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 pacijenata.

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 pacijenata 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 pacijenata 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: Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila može prouzročiti oštećenje bubrega, pa se preporučuje praćenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Proksimalna bubrežna tubulopatija općenito se povukla ili poboljšala nakon prekida terapije tenofoviridizoproksilom. Međutim, u nekih se pacijenata zaraženih virusom HIV-1 smanjenje klirensa kreatinina nije potpuno riješilo usprkos prekidu terapije tenofoviridizoproksilom. Pacijenti s rizikom od oštećenja funkcije bubrega (kao što su pacijenti s početnim bubrežnim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili pacijenti 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 izazivaju laktacidozu, izloženi su povećanom riziku od pojave teške laktacidoze tijekom liječenja tenofoviridizoproksilom, uključujući smrtne 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 pacijenata inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni; međutim,

prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza: Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u pacijenata s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženosti 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 pacijentima u dobi od 4 mjeseca do 18 godina zaraženima HIV-om (n = 169), u kojima su pacijenti koji prethodno nisu bili liječeni (n = 123) i prethodno liječeni pacijenti (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 pacijenata 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 pacijenta 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 pacijenata 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 pacijenata 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 bubrežima. 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

Osobe s oštećenjem funkcije bubrega: Tenofoviridizoproksil može prouzročiti bubrežnu toksičnost, pa se preporučuje pomno nadziranje funkcije bubrega u svih odraslih osoba s oštećenom funkcijom bubrega koja se liječi kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2). Primjena Emtricitabin/tenofoviridizoproksilom Pliva ne preporučuje se u pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pacijenti istovremeno inficirani HIV/HBV-om ili HCV-om: U ispitivanju GS-01-934, profil nuspojava emtricitabina i tenofoviridizoproksila u ograničenog broja pacijenata 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 pacijenata zaraženih virusom HIV-a bez istovremene druge infekcije. No kao što se u toj populaciji pacijenata moglo očekivati, porast vrijednosti AST i ALT bio je češći nego u općoj populaciji zaraženoj HIV-om.

Egzacerbacije hepatitisa nakon prekida liječenja: U pacijenata 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 mu 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 pacijenata inficiranih virusom HIV-1, zbog razvoja mutacije M184V/I uz emtricitabin ili mutacije K65R uz tenofovir. Virus 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 pacijenata 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 eksprimirao 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 tenofoviridizoproksil.

In vivo liječenje HIV-1: U otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934) na pacijentima koji prije nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, provedeno je određivanje genotipa na plazmatskim izolatima HIV-1 od svih pacijenata 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 pacijenata iz skupine emtricitabin/tenofoviridizoproksil/efavirenz, te u 10/29 (34,5%) izolata analiziranih u pacijenata 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%) pacijenata iz skupine emtricitabin/tenofoviridizoproksil/efavirenz te kod virusa u 21/29 (72%) pacijenata 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 kombinaciju emtricitabina i tenofoviridizoprosila 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 emtricitabina i tenofoviridizoprosila.

Klinički podaci

Liječenje infekcije virusom HIV-1: U otvorenom randomiziranom kliničkom ispitivanju (GS-01-934), odrasli pacijenti 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). Pacijentima u skupini emtricitabin i tenofoviridizoproksil davana je kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoprosila te 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 pacijenata 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 efavirenza 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 pacijentima 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)	

* Pacijentima koji su primali emtricitabin, tenofoviridizoproksil i efavirenz, davana je kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoprosila 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 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% pacijenata 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 pacijenata 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 emtricitabina i tenofoviridizoprosila 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)	Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila (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	Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila	P-vrijednost ^{a, b}
Analiza modificirane populacije predviđene za liječenje (mITT)			
Serokonverzije / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Smanjenje relativnog rizika (95% CI) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI unutar 12 tjedana prije probira, mITT analiza			
Serokonverzije / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Smanjenje relativnog rizika (95% CI) ^b	52% (28%, 68%)		

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

^b Smanjenje relativnog rizika izračunato za mITT na temelju incidentne serokonverzije, tj. one koja je nastupila u razdoblju nakon početka ispitivanja do prve kontrole nakon 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%)	—

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

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

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

	Placebo (n = 1584)	Tenofoviridizoproksil 245 mg (n = 1584)	Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila (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 emtricitabina i tenofoviridizoproksila, a stopa serokonverzije HIV-a u žena iznosila je 0,95/100 osoba-godina izloženosti kombinaciji emtricitabina i tenofoviridizoproksila. Djelotvornost je snažno korelirala s pridržavanjem terapije, kako je procijenjeno otkrivanjem razine lijeka u plazmi ili unutar stanica, i bila je viša među ispitanicima u podispitivanju koji su dobili aktivno savjetovanje o pridržavanju terapije, kako je prikazano u Tablici 10.

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

	Placebo	Tenofoviridizoproksil 245 mg	Kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila
Serokonverzije / Na ^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/tenofoviridizoproksila ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Skupina koja je primala tenofoviridizoproksila ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Ispitanici u podispitivanju pridržavanja terapije^b				
Podispitivanje pridržavanja terapije	Placebo	Tenofoviridizoprosil u dozi od 245 mg+kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila	Smanjenje relativnog rizika (95% CI)	p-vrijednost
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 tenofoviridizoprosil u dozi od 245 mg i skupine koja je primala kombinaciju emtricitabina i tenofoviridizoproksila. Mjerljive razine tenofovira u plazmi bile su ispitane samo u uzorcima 'slučajeva' i 'kohorte' uzetih od ispitanika randomiziranih ili u skupinu koja je primala tenofoviridizoprosil u dozi od 245 mg ili u skupinu koja je primala kombinaciju emtricitabina i tenofoviridizoproksila.

^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

Nisu provedena klinička ispitivanja kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila u pedijatrijskoj populaciji.

Klinička djelotvornost i sigurnost kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila utvrđene su na temelju ispitivanja provedenih semtricitabinom i tenofoviridizoprosilom kao pojedinačnim lijekovima.

Ispitivanja s emtricitabinom

U dojenčadi i djece starije od 4 mjeseca, većina pacijenata 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 tenofoviridizoprosilom

U ispitivanju GS-US-104-0321, 87 prethodno liječenih pacijenata u dobi od 12 do < 18 godina zaraženih virusom HIV-1 primalo je tenofoviridizoprosil (n = 45) ili placebo (n = 42) u kombinaciji s optimiziranom osnovnom terapijom tijekom 48 tjedana. Zbog ograničenja ispitivanja, korist od tenofoviridizoproksila 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 pacijenata koji su primili tenofoviridizoprosil odnosno placebo, početna srednja z-vrijednost BMD-a u području lumbalne kralježnice bila je -1,004 odnosno -0,809, a početna srednja z-vrijednost ukupnog BMD-a bila je -0,866 odnosno -0,584. Srednje vrijednosti promjene u 48. tjednu (kraj dvostruko slijepe faze) bile su -0,215 odnosno -0,165 u z-vrijednosti BMD-a u području

lumbalne kralježnice te -0,254 odnosno -0,179 u z-vrijednosti ukupnog BMD-a u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil odnosno placebo. Srednja vrijednost stope povećanja BMD-a bila je manja u skupini koja je dobivala tenofoviridizoproksil nego u skupini koja je dobivala placebo. U 48. tjednu šest adolescenata u skupini koja je dobivala tenofoviridizoproksil i jedan adolescent u skupini koja je dobivala placebo imali su značajan gubitak BMD-a u području lumbalne kralježnice (definiran kao gubitak > 4%). U 28 pacijenata koji su primali tenofoviridizoproksil tijekom 96 tjedana, z-vrijednosti BMD-a u području lumbalne kralježnice smanjile su se za -0,341, a vrijednosti za cijelo tijelo za -0,458.

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

U pedijatrijskih pacijenata zabilježena su smanjenja BMD-a. U pacijenata koji su primili tenofoviridizoproksil odnosno stavudin ili zidovudin, početna srednja z-vrijednost BMD-a u području lumbalne kralježnice bila je -1,034 odnosno -0,498, a ukupnog BMD-a -0,471 odnosno -0,386. Srednje vrijednosti promjene u 48. tjednu (kraj randomizirane faze) bile su 0,032 odnosno 0,087 u z-vrijednostima BMD-a u području lumbalne kralježnice te -0,184 odnosno -0,027 u z-vrijednostima ukupnog BMD-a za skupinu koja je primila tenofoviridizoproksil odnosno skupinu koja je primila stavudin ili zidovudin. U 48. tjednu, srednja vrijednost stope povećanja BMD-a u području lumbalne kralježnice u skupini koja je primala 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).

Sigurnost i djelotvornost primjene kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila u djece mlađe od 12 godina u liječenju infekcije virusom HIV-1 nisu ustanovljene. Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži kombinaciju emtricitabina i tenofoviridizoproksila u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju infekcije virusom HIV-1 i za predekspozicijsku profilaksu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

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 kombinaciju emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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 u starijih osoba (starijih od 65 godina).

Spol

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

Etnička pripadnost

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička ispitivanja s kombinacijom emtricitabina i tenofoviridizoproksila nisu provedena u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina). Farmakokinetika tenofovira u stanju dinamičke ravnoteže bila je procijenjena u 8 adolescentnih pacijenata 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 pacijenata koji su peroralno primali dnevne doze od 245 mg tenofoviridizoproksila ili 6,5 mg/kg tjelesne težine tenofoviridizoproksila do maksimalne doze od 245 mg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih koji su jedanput dnevno primali doze od 245 mg tenofoviridizoproksila. Farmakokinetička ispitivanja tenofoviridizoproksila 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.

Oštećenje funkcije bubrega

Ograničeni farmakokinetički podaci dostupni su za emtricitabin i tenofovir nakon istovremene primjene odvojenih pripravaka ili kao kombinacija emtricitabina i tenofoviridizoproksila u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega. Farmakokinetički parametri određeni su uglavnom nakon primjene jednokratnih doza od 200 mg emtricitabina ili 245 mg tenofoviridizoproksila kod pacijenata koji nisu bili inficirani 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%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, na 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, u pacijenata s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega. Prosječna je vrijednost (% CV) izloženosti tenofoviru porasla s 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom, na 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacijenata s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Očekuje se da će povećani interval između doza kombinacije emtricitabina i tenofoviridizoproksila rezultirati u HIV-1 pacijenata s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega višim vršnim koncentracijama u plazmi i nižim razinama C_{min} u usporedbi s pacijentima s normalnom bubrežnom funkcijom. U ispitanika 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%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabina, a tijekom 48 sati na 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovira.

Provedeno je malo kliničko ispitivanje da bi se procijenila sigurnost primjene, antivirusno djelovanje i farmakokinetika tenofoviridizoproksila u kombinaciji s emtricitabinom u pacijenata koji su zaraženi HIV-om i imaju oštećenje funkcije bubrega. Podskupina pacijenata 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 u pedijatrijskih pacijenata 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 pacijenata 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 pacijentima 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 $AUC_{0-\infty}$ tenofovira bile su 223 (34,8%) ng/ml odnosno 2050 (50,8%) ng•h/ml, u usporedbi s 289 (46,0%) ng/ml i 2310 (43,5%) ng•h/ml u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, te 305 (24,8%) ng/ml i 2740 (44,0%) ng•h/ml u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Tenofovirdizoproksil: Neklinička ispitivanja sigurnosne farmakologije tenofovirdizoproksila 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 dijagnosticirana 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 pacijenata; toksičnost za kosti pojavila se u mladim zaraženih majmuna pri vrlo visokim izloženostima nakon supkutanog doziranja (≥ 40 puta veća izloženost nego u pacijenata). 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, nepouzdanu 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 emtricitabina i tenofovirdizoproksila: Ispitivanja genotoksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od jednog mjeseca ili manje s kombinacijom tih dvaju sastojaka nisu ustanovila egzacerbaciju toksikoloških učinaka u usporedbi s ispitivanjima provedenim sa svakom komponentom lijeka odvojeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

manitol

celuloza, mikrokristalična (E460)

hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana (E463)

hipromeloza (E464)

natrijev stearilfumarat

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran (E1203)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)
boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Blister: 2 godine
HDPE bočica: 2 godine

Stabilnost pri upotrebi:

HDPE bočica

Lijek je stabilan unutar 30 dana od prvog otvaranja bočice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blisteri: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

Bočice: Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri

OPA/Alu/PVC – aluminijski blister

OPA/Alu/PE+ sredstvo za sušenje – Alu/PE blister

Veličine pakiranja od 30, 30(30x1) i 90 filmom obloženih tableta

HDPE bočice sa sigurnosnim zatvaračem za djecu

Bijela neprozirna bočica od 100 ml, od polietilena visoke gustoće (HDPE) (debljih stijenki), s polipropilenskim (PP) zatvaračem od 38 mm i s 3 g sredstva za sušenje u spremniku.

Veličine pakiranja od 30, 90 (3 bočice od 30), višestruka pakiranja koja sadrže 90 (3 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb

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

HR-H-663403629

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15. travnja 2016./ 19. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31.05.2024.