

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка
200 mg/245 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дисопроксил (што е еквивалентно на 300,7 mg тенофовир дисопроксил сукцинат или 136 mg тенофовир).

Експципиенс(и) со познато дејство:

Секоја филм-обложена таблета содржи 80 mg лактоза монохидрат.

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка филм-обложените таблети се сини, овални, биконвексни таблети, со димензии 20 mm x 10 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на ХИВ-1 инфекција:

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка е индициран при комбинирана антиретровирусна терапија за третман на возрасни лица заболени со ХИВ-1 (погледнете во точка 5.1).

Лекот Емтрицитабин / Тенофовир дисопроксил Крка е исто така индициран за третман на адолесценти заразени со ХИВ-1, кои се отпорни на NRTI или кај кои што се појавила токсичност што ја исклучува употребата на лекови кои се користат при терапијата од прва линија, (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 5.1).

Пред-експозициска профилакса (профилакса пред изложување) (PrEP):

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка е индициран во комбинација со практикување на безбедна сексуална активност, за профилакса пред изложување за намалување на ризикот од развој на сексуално стекната ХИВ-1 инфекција кај возрасни лица и адолесценти со висок ризик (погледнете во точка 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Терапијата со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да биде иницирана само од страна на лекар кој има искуство во терапијата на ХИВ инфекцијата.

Дозирање

Терапија на ХИВ кај возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари, со телесна тежина од најмалку 35 kg: Една таблета еднаш дневно.



Превенција на ХИВ кај возрасни и кај адолесценти на возраст од 12 години и постари кои се со телесна тежина од најмалку 35 kg: Една таблета еднаш дневно.

Емтрицитабин и тенофовир дисопроксил се достапни и како посебни лекови за терапија на ХИВ-1 инфекција, доколку е неопходно да се прекине или модифицира дозата на една од компонентите на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка. Ве молиме погледнете го Збирниот извештај за особините на лекот за овие лекови.

Доколку дозата на Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се пропушти во рок од 12 часа од вообичаеното време на администрација, лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се земе што е можно побрзо и потоа да се продолжи со нормалниот распоред на дозирање. Доколку се пропушти доза на Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка во рок подолг од 12 часа од вообичаеното време на администрација и ~~дека~~ наближува времето за следната доза, пропуштената доза треба целосно да се пропушти, и треба да се продолжи со вообичаениот распоред на дозирање.

Доколку во рок од 1 час од земањето на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се појави повраќање, треба да се земе друга таблета. Доколку во рок кој е подолг од 1 час од земањето на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се појави повраќање, не треба да се земе уште една доза.

Посебни популации

Постари лица: Не е потребно прилагодување на дозата (погледнете во точка 5.2).

Ренално нарушување: емтрицитабин и тенофовир се елиминираат преку ренална екскреција и изложеноста на емтрицитабин и тенофовир се зголемува кај индивидуи со ренална дисфункција (погледнете во точка 4.4 и 5.2).

Возрасни со ренално нарушување:

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се користи само кај лица со креатинин клиренс (CrCl) помал од 80 ml/min, доколку се смета дека потенцијалните придобивки ги надминуваат потенцијалните ризици. Погледнете во Табела 1.

Табела 1: Препораки за дозирање кај возрасни со ренално нарушување

	Терапија на ХИВ-1 инфекција	Пред-експозициска профилакса
Лесно ренално нарушување (CrCl 50-80 ml/min)	Ограничените податоци од клиничките студии го поддржуваат дозирањето еднаш дневно на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил (погледнете во точка 4.4).	Ограничените податоци од клиничките студии го поддржуваат дозирањето еднаш дневно на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај лица кои не се заразени со ХИВ-1 со CrCl од 60-80 ml/min. Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува за употреба кај лица кои не се заразени со ХИВ-1 со CrCl <60ml/min, затоа што тоа не е проучено кај оваа популација (погледнете во точка 4.4 и 5.2).
Умерено ренално нарушување (CrCl 30-49 ml/min)	Администрацијата на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка на секои 48 часа се препорачува врз основа на	Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува за употреба кај оваа популација.

	моделот добиен од фармакокинетските податоци за единечна доза на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил кај лица кои не се инфицирани со ХИВ, со различен степен на ренално нарушување (погледнете во точка 4.4).	
Тешко ренално нарушување (CrCl <30ml/min) и пациенти на хемодијализа	Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува затоа што не може да се постигне соодветно намалување на дозата со комбинираната таблета.	Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува за употреба кај оваа популација.

Педијатриски пациенти со ренално нарушување:

Употреба на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува кај пациенти, помлади од 18 години, кои имаат ренално нарушување (погледнете во точка 4.4).

Хепатално нарушување: Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатално нарушување (погледнете во точка 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација: Безбедноста и ефикасноста на комбинацијата емтрицитабин/тенофовир дисопроксил се уште не се утврдени кај деца на возраст под 12 години (погледнете во точка 5.2).

Начин на употреба

Перорална администрација. Пожелно е лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка да се зема заедно со храна.

Таблетите Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка може да се растворат во приближно 100 ml вода, сок од портокал или сок од грозје и растворот треба веднаш да се испие.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активните супстанции емтрицитабин и тенофовир дисопроксил, или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1

Употреба на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка за профилакса при претходна изложеност кај лица со непознат или позитивен ХИВ-1 статус.

4.4 Посебни предупредувања и мерки за претпазливост при употреба

Пациенти носители на мутации на ХИВ-1

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се избегнува кај пациенти на антиретровирусна терапија за кои се знае дека се носители на мутацијата K65R на ХИВ-1 (погледнете во точка 5.1).

Севкупна стратегија за превенција на ХИВ-1 инфекција

Комбинацијата на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не е скорошн ефикасна во спречувањето на стекнувањето на ХИВ-1. Не е познато времето кое е потребно да изминат по започнувањето на терапијата со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка до



почетокот на заштитното дејство. Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се користи за профилакса пред изложување само како дел од севкупната стратегија за превенција на ХИВ-1 инфекцијата, вклучувајќи ја и употребата на други мерки за ХИВ-1 превенција (на пример, постојано и правилно користење на кондоми, познавање на ХИВ-1 статусот, редовно тестирање за други сексуално преносливи инфекции).

Ризик од резистентност при неоткриена ХИВ-1 инфекција

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се користи за намалување на ризикот од добивање на ХИВ-1 кај лицата за кои е потврдено дека се ХИВ негативни (погледнете во точка 4.3). За лицата треба да се потврди дека се ХИВ-негативни на почести интервали (на пример, најмалку на секои 3 месеци) со користење на комбиниран тест со антиген/антитело, додека се зема лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка за профилакса пред изложување.

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не претставува целосен режим за терапија на ХИВ-1, и отпорни мутации на ХИВ-1 се појавиле кај лицата со неоткриена ХИВ-1 инфекција, кои го земале лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка како монотерапија.

Ако се присутни клинички симптоми кои се конзистентни со акутна вирусна инфекција и постои сомневање за скорешна (<1 месец) изложеност на ХИВ-1, употребата на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се одложи за најмалку еден месец и треба повторно да се потврди ХИВ-1 статусот, пред да се започне терапијата со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка за профилакса пред изложување.

Важноста на придржувањето кон терапевтскиот режим

Ефикасноста на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка за намалување на ризикот од добивање на ХИВ-1 е во тесна корелација со придржувањето кон терапевтскиот режим, како што било докажано преку мерливите нивоа на лекот во крвта (погледнете во точка 5.1). ХИВ-1 неинфицираните индивидуи треба да се советуваат на чести интервали со цел строго да се придржуваат на препорачаната режим на дозирање за Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка.

Пациенти со вирусна инфекција со хепатитис Б или Ц

Пациентите заразени со ХИВ и со хроничен хепатитис Б или Ц, кои биле третирани со антиретровирусна терапија, се подложни на зголемен ризик од појава на тешки и потенцијално фатални несакани хепатални реакции. Лекарите треба да ги земат во предвид сегашните препораки за третман на ХИВ при терапијата на ХИВ инфекцијата кај пациенти кои се истовремено инфицирани со вирусот на хепатитис Б (HBV) или вирусот на хепатитис Ц (HCV).

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил за PrEP кај пациенти со инфекција со HBV или HCV.

Во случај на истовремена антивирусна терапија за хепатитис Б или Ц, ве молиме земете го во предвид и соодветниот Збирен извештај за особините на овие лекови. Погледнете исто така и во делот за *Употреба со ледипасвир и софосбувир или софосбувир и велпатасвир* подолу.

Тенофовир (дисопроксил) е индициран за терапија на HBV и емтрицитабин има покажано активност против HBV во фармакодинамските студии, но безбедноста и ефикасноста на комбинацијата на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не биле посебно утврдени кај пациентите со хронична инфекција со HBV.

Прекинот на терапијата со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка кај пациенти кои се инфицирани со HBV може да биде поврзан со тешки акутни влошувања на хепатитисот.



Пациентите кои се инфицирани со HBV кои ја прекинале терапијата со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да бидат внимателно следени клинички и лабораториски во период од најмалку неколку месеци по прекилот на терапијата. Доколку е соодветно, може повторно да се иницира терапијата за хепатитис Б. Кај пациентите со напреднат стадиум на заболување на црниот дроб или со цироза, не се препорачува прекин на терапијата, поради тоа што влошувањето на хепатитисот по прекилот на терапијата може да доведе до хепатална декомпензација.

Заболување на црниот дроб

Безбедноста и ефикасноста на употребата на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не се утврдени кај пациенти со значајни постоечки заболувања на црниот дроб. Фармакокинетиката на тенофовир била проучувана кај пациентите со хепатално нарушување и не е потребно прилагодување на дозата кај овие пациенти. Фармакокинетиката на емтрицитабин не била проучувана кај пациенти со хепатално нарушување. Врз основа на минималниот хепатален метаболизам и реналниот пат на елиминација на емтрицитабин, се смета дека нема да биде потребно прилагодување на дозата на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка кај пациенти со хепатално нарушување (погледнете во точка 4.2 и 5.2).

Кај пациентите кои се заразени со ХИВ со претходно постоечка дисфункција на црниот дроб, вклучувајќи и хроничен активен хепатитис, постои зголемена фреквенција на појава на аномалии на функцијата на црниот дроб во текот на комбинирана антриретровирусна терапија (CART) и тие треба да се следат во согласност со стандардната пракса. Ако постои доказ за влошување на заболувањето на црниот дроб кај овие пациенти, треба да се земе во предвид привремен или целосен прекин на терапијата.

Дејство врз бубрезите и коските кај возрасни

Дејство врз бубрезите

Емтрицитабин и тенофовир првенствено се екскретираат преку бубрезите преку комбинација на гломеруларна филтрација и активна тубуларна секреција. При употребата на тенофовир дисопроксил била пријавена појава на ренална инсуфициенција, ренално нарушување, покачен креатинин, хипофосфатемија и проксимална тубулопатија (вклучувајќи го и Fanconi syndrome) (погледнете во точка 4.8).

Следење на функцијата на бубрезите

Пред да се иницира терапијата со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка за терапија на ХИВ-1 инфекција или за користење за профилакса пред изложување, се препорачува да се пресмета креатинин клиренсот кај сите пациенти.

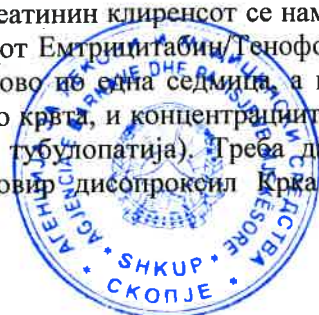
Кај лица без ризик фактори за бубрежна болест, се препорачува да се следи бубрежната функција (клиренс на креатинин и серумски фосфат) откако ќе изминат две до четири недели од терапијата, по три месеци терапија, и потоа на секои три до шест месеци.

Кај пациенти со ризик од појава на ренално заболување треба да се земе предвид почесто следење на реналната функција.

Погледнете исто така подолу и во делот за *Ко-администрација на други лекови*

Справување со ренално нарушување кај пациенти заболени со ХИВ-1

Ако серумскиот фосфат е помал од 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) или креатинин клиренсот се намали на помалку од 50 ml/min кај било кој пациент што го прима лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка, реналната функција треба да се разгледа одново по една седмица, а исто така треба да се измерат и концентрациите на гликоза и калиум во крвта, и концентрациите на гликоза во урината (погледнете во точка 4.8, за проксимална тубулопатија). Треба да се разгледа прекин на терапијата со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка кај



пациентите со креатинин клиренс помал од 50 ml/min, или со серумски фосфат помал од 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Прекилот на терапијата со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба исто така да се разгледа во случај на прогресивно деградирање на реналната функција, кога нема да се идентификува друга причина за оваа појава.

Безбедност врз реналниот систем на комбинацијата емтрицитабин/тенофовир дисопроксил била проучувана кај многу мал број на пациенти инфицирани со ХИВ-1 со оштетена бубрежна функција (креатинин клиренс <80 ml/min). Прилагодувањата на дозниот интервал се препорачуваат кај пациенти инфицирани со ХИВ-1 со креатинин клиренс од 30-49 ml/min (погледнете во точка 4.2). Ограничените клинички податоци укажуваат дека продолжениот дозен интервал не е оптимален и може да резултира со зголемена токсичност и можен несоодветен одговор. Покрај тоа, во една мала клиничка студија, кај подгрупата на пациенти со креатинин клиренс помеѓу 50 и 60 ml/min кои примале тенофовир дисопроксил во комбинација со емтрицитабин на секои 24 часа, била забележана 2-4 пати повисока изложеност на тенофовир и влошување на бубрежната функција (погледнете во точка 5.2). Затоа, потребна е внимателна проценка на односот помеѓу ризикот и користа, кога лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се користи кај пациенти со креатинин клиренс помал од 60 ml/min, и потребно е внимателно следење на бубрежната функција. Покрај тоа, клиничкиот одговор на терапијата треба внимателно да се следи кај пациентите кои го примаат лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка во продолжен дозен интервал. Употребата на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не се препорачува кај пациенти со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс <30 ml/min) и кај пациентите кај кои е потребна хемодијализа, затоа што не може да се постигнат соодветни намалувања на дозата со комбинираната таблета (погледнете во точка 4.2 и 5.2).

Справување со ренално нарушување при Пред-експозициска профилакса (профилакса при претходна изложеност) (PrEP):

Лекот емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не бил проучуван кај лица кои не се заразени со ХИВ-1, и кои имаат креатинин клиренс помал од 60 ml/min и поради тоа неговата употреба не се препорачува кај оваа популација. Ако серумскиот фосфат е помал од 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) или креатинин клиренсот се намали на помалку од 60 ml/min кај било кој пациент што го прима лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка како профилакса пред изложување, реналната функција треба да се разгледа одново по една седмица, а исто така треба да се измерат и концентрациите на гликоза и калиум во крвта, и концентрациите на гликоза во урината (погледнете во точка 4.8, за проксимална тубулопатија). Треба да се разгледа прекин на третманот со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка кај пациентите со креатинин клиренс помал од 60 ml/min, или со серумски фосфат помал од 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Прекилот на употребата на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба исто така да се разгледа во случај на прогресивно деградирање на реналната функција, кога нема да се идентификува друга причина за оваа појава.

Ефекти врз коските

Абнормалности на коските како што се остеомалација која може да се манифестира како континуирана болка во коските или болка која што се влошува, и која ретко може да придонесе за фрактури, може да бидат асоцирани со проксимална ренална тубулопатија предизвикана од тенофовир дисопроксил (погледнете во точка 4.8).

Доколку постои сомневање за абнормалности на коските или доколку се детектираат тогаш треба да се побара соодветна консултација.

Терапија на ХИВ-1 инфекција:

Намалување на минералната густина на коските (BMD) е забележано со тенофовир дисопроксил при рандомизирани контролирани клинички студии со времетраење до 144 недели кај ХИВ или ХБВ инфицирани пациенти. Овие намалувања на BMD генерално се подобруваат



по прекин на терапијата.

Во други студии (проспективна и вкрстена студија), најзначајните намалувања на BMD биле забележани кај пациентите третирани со тенофовир дисопроксил како дел од режимот кој содржел засилен инхибитор на протеаза.

Генерално, со оглед на абнормалностите на коските поврзани со употреба на тенофовир дисопроксил и ограничените долготрајни податоци за дејството на тенофовир дисопроксил врз здравјето на коските и ризикот за фрактури, треба да се земе во предвид алтернативен тераписки режим за пациенти со остеопороза или со историја на фрактури на коските.

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка како пред-експозициска профилакса (PrEP):

Во клиничките студии на лица кои не се инфицирани со ХИВ-1, биле забележани мали намалувања на BMD. Во една студија на 498 мажи, просечните промени на BMD од основната вредност до 24-та недела се движеле од -0,4% до 1,0% за колкот, 'рбетот, вратот на фемурот и трохантерот кај мажите кои примале дневна терапија на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил за профилакса (n = 247), наспроти плацебо (n = 251).

Ренални и коскени дејства кај педијатриската популација

Постојат одредени несигурности поврзани со долготрајните дејства на коскената и реналната токсичност на тенофовир дисопроксил за време на терапијата со ХИВ-1 инфекција кај педијатриската популација. Не постојат податоци за долготрајни дејства врз коските и бубрезите на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кога се употребува за профилакса пред изложеност кај неинфицирани адолесценти (погледнете во точка 5.1).. Покрај тоа, не може целосно да се утврди реверзибилноста на бубрежната токсичност по прекин на тенофовир дисопроксил како терапија на ХИВ-1 или по прекин на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил како профилакса пред изложеност.

Се препорачува мултидисциплинарен пристап за да се одреди балансот на односот помеѓу корист/ризик од употребата на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил за терапија на ХИВ-1 инфекција или за профилакса пред изложување, треба да се утврди соодветното следење за време на терапијата (вклучувајќи и одлука за повлекување на терапијата) и разгледување на потребата за дополнителна терапија кај секој случај поединечно.

Кога се употребува емтрицитабин/тенофовир дисопроксил за профилакса пред експозиција, поединците треба повторно да се проценат при секоја посета за да се утврди дали и понатаму се под висок ризик за HIV-1 инфекција. Ризикот од ХИВ-1 инфекција треба да се избалансира во однос на потенцијалните долготрајни дејства врз бубрезите и коските од употребата на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил.

Ренални дејства:

Во клиничката студија на GS US 104 0352 кај деца со ХИВ 1, на возраст од 2 до 12 години била пријавена појава на несакани ренални дејства кои биле во согласност со проксимална бубрежна тубулопатија, (погледнете во точките 4.8 и 5.1).

Ренален мониторинг

Реналната функција (креатинин клиренс и серумски фосфат) треба да се евалуираат пред започнување на терапијата на ХИВ-1 со емтрицитабин/тенофовир дисопроксил или за профилакса пред изложување, и треба да се следи за време на употреба како и кај возрасните пациенти (погледнете погоре).

Справување со ренално нарушување

Доколку се потврди дека серумскиот фосфат е $<3,0 \text{ mg/dl}$ ($0,96 \text{ mmol/l}$) кај секој педијатриски пациент кој го прима лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка, бубрежната функција треба повторно да се разгледа во рок од една недела, вклучувајќи и мерења на нивото на



гликоза во крвта, и на концентрациите на калиум во крвта и гликоза во урината (погледнете во точка 4.8, проксимална тубулопатија). Ако постојат сомневања или се откријат ренални абнормалности, треба да се остварат консултации со нефролог за да се разгледа прекин на терапијата. Прекинувањето на терапијата со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка исто така треба да се земе во предвид во случај на прогресивно намалување на реналната функција, кога не може да се идентификува друга причина.

Ко-администрација и ризик од ренална токсичност

Се применуваат истите препораки како за возрасните лица (погледнете во делот за ко-администрација на други лекови подолу).

Ренално нарушување

Употребата на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка кај педијатриски пациенти со ренално нарушување не се препорачува (погледнете во точка 4.2). Терапијата со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се иницира кај педијатриски пациенти со ренално нарушување и треба да се прекине кај педијатриски пациенти кај кои ќе се појави ренално нарушување за време на терапијата со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка.

Дејства врз коските

Употреба на тенофовир дисопроксил може да предизвика намалување на густината на коскената маса BMD. Дејствата на тенофовир дисопроксил поврзани со промените во BMD на долгорочното здравје на коските и идниот ризик од појава на фрактури во моментот не се познати (погледнете во точка 5.1).

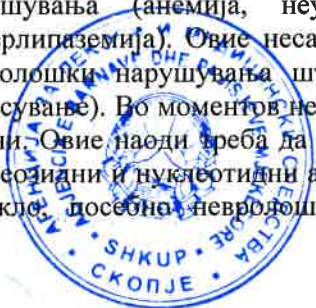
Ако се откријат или постои сомневање за абнормалности на коските кај педијатриски пациенти од употреба на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил, треба да се остварат консултации со ендокринолог и/или нефролог.

Телесна тежина и метаболни параметри

За време на антиретровирусната терапија може да дојде до појава на зголемување на телесната тежина и на нивоата на липиди и гликоза во крвта. Овие промени може делумно да бидат поврзани со контролирањето на болеста и начинот на живот. За зголемувањата на нивоата на липидите, во некои случаи постојат докази дека се последица на терапијата, додека за зголемувањето на телесната тежина не постојат силни докази кои ја поврзуваат оваа појава со некој посебен третман. За следењето на липидите и гликозата во крвта треба да се повикате на воспоставените препораки за терапија на ХИВ. Липидните нарушувања треба да се лекуваат на начин што е клинички соодветен.

Митохондриска дисфункција по изложување *in utero*

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози можат да и влијаат на митохондриската функција во различна мера, што е најизразено со ставудин, диданозин и зидовудин. Постојат извештаи за митохондриска дисфункција најновороденчиња кои се ХИВ-негативни и кои биле изложени *in utero* и/или постнатално на нуклеозидни аналози. Овие особено се однесуваат на терапијата со режим кој содржи зидовудин. Главните несакани дејства кои биле пријавени се хематолошки нарушувања (анемија, неутропенија) и метаболни нарушувања (хиперлактемија и хиперлипидемија). Овие несакани дејства се честопати минливи. Регистрирани се и неколку невролошки нарушувања што се појавиле подоцна (хипертонија, конвулзии, абнормално однесување). Во моментот не е познато дали овие невролошки нарушувања се привремени или трајни. Овие наоди треба да се земат во предвид за секое дете кое било изложено *in utero* на нуклеозидни и нуклеотидни аналози, кај кое ќе се појават тешки клинички наоди од непознато потекло, особено невролошки наоди. Овие наоди не влијаат на тековните национални



препораки за употреба на антиретровирусната терапија кај бремени жени за спречување на вертикалната трансмисија на ХИВ.

Синдром на имуна реактивација

Кај пациентите заболени со ХИВ и со тешка имунолошка дефициенција во периодот на воведување на CART, може да дојде до појава на воспалителна реакција на асимптоматските или преостанатите опортунистички патогени, која може да предизвика сериозни клинички состојби, или влошување на симптомите. Типично, таквите реакции биле забележани во текот на првите неколку седмици или месеци по воведувањето на CART. Релевантни примери се цитомегаловирусен ретинитис, генерализирани и/или фокални микобактериски инфекции и пневмонија *Pneumocystis jirovecii*. Сите воспалителни симптоми треба да се проценат и да се лекуваат, доколку е неопходно. Исто така била пријавена и појава на автоимун нарушувања (каква што е Гравесовата болест и автоимун хепатитис) во услови на имуна реактивација; меѓутоа, пријавеното време на почеток е поваријабилно и овие настани можат да се појават по многу месеци од иницирањето на третманот.

Опортунистички инфекции

Кај пациентите заболени со ХИВ-1 кои го примаат лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка или било која друга антиретровирусна терапија може да продолжат да се развиваат опортунистички инфекции и други компликации на ХИВ инфекцијата и затоа тие треба да бидат под близок клинички надзор од страна на лекари кои имаат искуство со терапијата на пациенти со болести кои се поврзани со ХИВ.

Остеонекроза

Иако се смета дека етиологијата може да се должи на повеќе фактори (вклучувајќи употреба на кортикостероиди, консумирање на алкохол, тешка имуносупресија, поголем индекс на масти во телото), случаите на остеонекроза биле пријавени особено кај пациенти со напредната ХИВ-заболување и/или долготрајно изложување на CART. Пациентите треба да се советуваат да побараат медицинска помош доколку чувствуваат непријатност или болки во зглобовите, вкочанетост на зглобовите и тешкотии при движењето.

Ко-администрација на други лекови

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се користи истовремено со нефротоксични лекови или по неодамнешна употреба на нефротоксични лекови (погледнете во точка 4.5). Доколку истовремената употреба на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и нефротоксични агенси е неизбежна, реналната функција треба да се следи на неделни интервали.

Пријавени се случаи на акутна ренална инсуфициенција по иницирање на терапија со високи дози или со повеќе нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) кај пациенти заболени од ХИВ-1, кои биле третирани со тенофовир дисопроксил и кај кои постоеле ризик фактори за ренална дисфункција. Ако лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се администрира заедно со некој НСАИЛ, реналната функција треба да биде адекватно следена.

Поголем ризик од ренално нарушување бил пријавен кај пациентите заболени со ХИВ-1 кои примале тенофовир дисопроксил во комбинација со инхибитор на протеаза засилен со ритонавир или кобицист. Кај овие пациенти потребно е внимателно следење на бубрежната функција (погледнете во точка 4.5). Кај пациентите заболени од ХИВ-1 со ренални ризик фактори, ко-администрацијата на тенофовир дисопроксил со засилен инхибитор на протеаза треба да биде внимателно проценета.

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрира истовремено



со други лекови кои содржат емтрицитабин, тенофовир дисопроксил, тенофовир алафенамид или други цитидински аналози, како што е ламивудин (погледнете во точка 4.5). Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрира истовремено со адефовир дипивоксил.

Употреба со ледипасвир и софосбувир или софосбувир и велпатасвир или софосбувир, велпатасвир и воксилапревир

Се покажа дека истовремената администрација на тенофовир дисопроксил со ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/ велпатасвир/воксилапревир ги зголемува плазматските концентрации на тенофовир, особено кога се користи заедно со ХИВ-режим кој содржи тенофовир дисопроксил и фармакокинетски засилувач (ритонавир или кобицистат).

Безбедноста на тенофовир дисопроксил кога се администрира истовремено со ледипасвир/софосбувир софосбувир/велпатасвир или софосбувир/ велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетски засилувач сеуште не е утврдена. Треба да се земат во предвид потенцијалните ризици и придобивки поврзани со истовремената администрација, особено кај пациентите со зголемен ризик од појава на ренална дисфункција. Пациентите кои користат ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/ велпатасвир/воксилапревир истовремено со тенофовир дисопроксил и засилен инхибитор на ХИВ протеаза, треба да бидат следени за можна појава на негативни реакции поврзани со тенофовир дисопроксил.

Ко-администрација на тенофовир дисопроксил и диданозин

Не се препорачува истовремена администрација на тенофовир дисопроксил и диданозин (погледнете во точка 4.5).

Тројна нуклеозидна терапија

Постојат извештаи за висока стапка на вирусолошки неуспех и појава на отпорност во раната фаза кај пациентите заболени со ХИВ-1, кога тенофовир дисопроксил бил користен во комбинација со ламивудин и абакавир, како и со ламивудин и диданозин при администрирање еднаш дневно. Постои тесна структурна сличност помеѓу ламивудин и емтрицитабин и сличности во фармакокинетиката и фармакодинамиката на овие два лека. Поради тоа, истите проблеми може да се појават кога лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка се дава заедно со трет нуклеозиден аналог.

Постари лица

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не бил проучуван кај пациенти постари од 65 години. Кај постарите лица постои поголема веројатност за појава на намалена ренална функција и затоа треба да се посвети внимание кога лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка им се администрира на постарите лица.

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка содржи лактоза монохидрат, поради тоа пациентите со ретки наследни заболувања на нетолеранција на галактоза, недостаток на Lарр-лактоза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Студии за интеракции биле изведени само кај возрасни.

Поради тоа што лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка содржи емтрицитабин и тенофовир дисопроксил, сите идентификувани интеракции со овие посебни агенси може да се појават и со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка. Студии за интеракции биле спроведени само кај возрасни лица.



Фармакокинетиката во стабилна состојба на емтрицитабин и тенофовир не се менува кога емтрицитабин и тенофовир дисопроксил се администрираат заедно наспроти употребата на секој лек поединечно.

In vitro студиите и клиничките студии за фармакокинетски интеракции покажаа дека потенцијалот за интеракции посредувани од страна на CYP450 кои ја вклучуваат употребата на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил со други лекови е низок.

Истовремената употреба не се препорачува

Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се дава истовремено со други лекови кои содржат емтрицитабин, тенофовир дисопроксил, тенофовир алафенамид или други цитидински аналози, како што е ламивудин (погледнете во точка 4.4). Лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се дава истовремено со адефовир дипивоксил.

Диданозин: Ко-администрација на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и диданозин не се препорачува (погледнете во точка 4.4 и во Табела 2).

Лекови што се елиминираат преку бубрезите: Имајќи во предвид дека емтрицитабин и тенофовир првенствено се елиминираат преку бубрезите, ко-администрација на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка со лекови кои ја намалуваат бубрежната функција или се конкурентни во активната тубуларна секреција (на пример, цидофовир) може да ги зголеми серумските концентрации на емтрицитабин, тенофовир и/или на ко-администрираните лекови.

Употреба на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка треба да се избегнува при истовремена или после неодамнешна употреба на нефротоксични лекови. Некои примери вклучуваат, но не се ограничени на аминокликозиди, амфотерицин Б, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлеукин-2 (погледнете во точка 4.4).

Останати интеракции

Интеракциите помеѓу лекот емтрицитабин/ тенофовир дисопроксил или неговите поединечни компоненти и други лекови се наведени подолу во Табела 2 (зголемувањето е означено како "↑", намалувањето како "↓", нема промена како "↔", двапати дневно како "b.i.d.", и еднаш дневно како "q.d."). Доколку се достапни, интервалите на доверба од 90% се прикажани во загради ().

Табела 2: Интеракции помеѓу поединечните компоненти на лекот емтрицитабин/тенофовир дисопроксил и други лекови

Лекови прикажани според терапевтски области	Дејства врз нивоата на лековите Просечна процентуална промена на AUC, C _{max} , C _{min} со интервали на доверба од 90%, доколку се достапни (механизам)	Препорака за истовремена администрација со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (Емтрицитабин 200 mg, тенофовир дисопроксил 245 mg)
АНТИ-ИНФЕКТИВНИ ЛЕКОВИ		
Антиретровирусни лекови		
Инхибитори на протеаза		
Атазанавир/Ритонавир/ Тенофовир дисопроксил	Атазанавир: AUC: ↓ 25% (↓ 42 to ↓ 3)	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност



(300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	C_{max} : ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) C_{min} : ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10) Тенофовир: AUC: ↑ 37% C_{max} : ↑ 34% C_{min} : ↑ 29%	на тенофовир може да ги потенцира несаканите дејства поврзани со тенофовир, вклучувајќи и појава на ренални нарушувања. Реналната функција треба да се следи внимателно (погледнете во точка 4.4).
Атазанавир/Ритонавир/ Емтрицитабин	Интеракцијата не е проучена	
Дарунавир/Ритонавир/ Тенофовир дисопроксил (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Дарунавир: AUC: ↔ C_{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C_{min} : ↑ 37%	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на тенофовир може да ги потенцира несаканите дејства поврзани со тенофовир, вклучувајќи и појава на ренални нарушувања. Реналната функција треба да се следи внимателно (погледнете во точка 4.4).
Дарунавир/Ритонавир/ Емтрицитабин	Интеракцијата не е проучена	
Лопинавир/Ритонавир/ Тенофовир дисопроксил (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Лопинавир/Ритонавир: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32% (↑ 25 to ↑ 38) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51% (↑ 37 to ↑ 66)	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на тенофовир може да ги потенцира несаканите дејства поврзани со тенофовир, вклучувајќи и појава на ренални нарушувања. Реналната функција треба да се следи внимателно (погледнете во точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир/ Емтрицитабин	Интеракцијата не е проучена	
НРТИ		
Диданозин/Тенофовир дисопроксил		Ко-администрацијата на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка и диданозин не се препорачува (погледнете во точка 4.4).
Диданозин/Емтрицитабин	Интеракцијата не е проучена	Зголемена системска експозиција на диданозин може да ги зголеми несаканите реакции. Ретко се пријавени, панкреатитис и лактична ацидоза, понекогаш фатална. Ко-администрација на тенофовир дисопроксил и диданозин во доза од 400 mg на ден е асоцирано со значително намалување на CD4 клетките, можно како резултат на интраклеточна интеракција која го зголемува нивото на фосфорилиран (активен) диданозин. Намалена доза од 250 mg диданозин ко-администрирана со терапија со тенофовир дисопроксил е асоцирана со извештаи за висока стапка на вирусолошка инсуфициенција во поглед на неколку тестирани комбинации за терапија на ХИВ-1 инфекција.
Ламивудин/Тенофовир дисопроксил	Ламивудин: AUC: ↓ 3% (↓ 8% to ↑ 15)	Ламивудин и лекот Емтрицитабин/Тенофовир



	C_{max} : ↓ 24% (↓ 44 to ↓ 12) C_{min} : NC Тенофовир: AUC: ↓ 4% (↓ 15 to ↑ 8) C_{max} : ↑ 102% (↓ 96 to ↑ 108) C_{min} : NC	дисопроксил Крка не треба да се администрираат истовремено (погледнете во точка 4.4).
Ефавиренц/Тенофовир дисопроксил	Ефавиренц: AUC: ↓ 4% (↓ 7 to ↓ 1) C_{max} : ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 2) C_{min} : NC Тенофовир: AUC: ↓ 1% (↓ 8 to ↑ 6) C_{max} : ↑ 7% (↓ 6 to ↑ 22) C_{min} : NC	Не е потребно прилагодување на дозата на ефавиренц.

АНТИ-ИНФЕКТИВНИ ЛЕКОВИ

Антивирусни лекови за хепатитис Б вирус (HBV)

Адефовир дипивоксил/ Тенофовир дисопроксил	Адефовир дипивоксил: AUC: ↓ 11% (↓ 14 to ↓ 7) C_{max} : ↓ 7% (↓ 13 to ↓ 0) C_{min} : NC Тенофовир: AUC: ↓ 2% (↓ 5 to ↑ 0) C_{max} : ↓ 1% (↓ 7 to ↑ 6) C_{min} : NC	Адефовир дипивоксил и лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се администрираат истовремено (погледнете во точка 4.4).
---	---	--

Антивирусни лекови за хепатитис Ц вирус (HCV)

Ледипасвир/Софосбувир (90 mg / 400 mg q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ледипасвир: AUC: ↑ 96% (↑ 74 to ↑ 121) C_{max} : ↑ 68% (↑ 54 to ↑ 84) C_{min} : ↑ 118% (↑ 91 to ↑ 150) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42% (↑ 34 to ↑ 49) Атазанавир: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 63% (↑ 45 to ↑ 84) Ритонавир: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 45% (↑ 27 to ↑ 64) Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 47% (↑ 37 to ↑ 58) C_{min} : ↑ 47% (↑ 38 to ↑ 57)	Зголемените концентрации на тенофовир во плазмата кои се причинети од ко-администрацијата на тенофовир дисопроксил, ледипасвир/ софосбувир и атазанавир/ ритонавир, може да ја зголемат појавата на несакани дејства поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучувајќи и појава на ренални нарушувања. Не е утврдена безбедноста на тенофовир дисопроксил, кога се користи истовремено со ледипасвир/софосбувир и некој фармакокинетски засилувач (на пример, ритонавир или кобицистат),. Комбинацијата треба да се користи со претпазливост со често следење на реналната функција, доколку не се достапни други алтернативни терапии (погледнете во точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) +	Ледипасвир: AUC: ↔	Зголемените концентрации на тенофовир во плазмата кои се



Дарунавир/Ритонавир (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил (200 mg/245 mg q.d.)¹	C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↓ 27% (↓ 35 to ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 to ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 to ↑ 63) Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 50% (↑ 42 to ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 to ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 to ↑ 70)	причинети од ко-администрацијата на тенофовир дисопроксил, ледипасвир/ софосбувир и дарунавир/ ритонавир, може да ја зголемат појавата на несакани дејства поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучувајќи и појава на ренални нарушувања. Не е утврдена безбедноста на тенофовир дисопроксил, кога се користи истовремено со ледипасвир/софосбувир и некој фармакокинетски засилувач (на пример, ритонавир или кобицистат). Комбинацијата треба да се користи со претпазливост со често следење на реналната функција, доколку не се достапни други алтернативни терапии (погледнете во точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Ефавиренц/ Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98% (↑ 77 to ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 to ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на тенофовир може да ги потенцира несаканите дејства поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучувајќи и појава на ренални нарушувања. Реналната функција треба да се следи внимателно (погледнете во точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg q.d.) + Емтрицитабин/Рипивирин/ Тенофовир дисопроксил (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↔	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на тенофовир може да ги потенцира несаканите дејства поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучувајќи и појава на ренални

	$C_{\max}$: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 31 to ↑ 50) $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↑ 91% (↑ 74 to ↑ 110)	нарушувања. Реналната функција треба да се следи внимателно (погледнете во точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg qd) + Долутегравир (50 mg qd) + Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил (200 mg/245 mg qd)	Софосбувир: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ GS - 331007 ² AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Ледипасвир: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Долутегравир AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 65% (↑ 59 до ↑ 71) $C_{\max}$: ↑ 61% (↑ 51 до ↑ 72) $C_{\min}$: ↑ 115% (↑ 105 до ↑ 126)	Не е потребно прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на тенофовир може да ги потенцира несаканите дејства поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучувајќи и појава на ренални нарушувања. Реналната функција треба да се следи внимателно (погледнете во точка 4.4).



Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg qd) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg qd/100 mg qd) + Емтрицитабин/тенофовир дисопроксил (200 mg/ 245 mg qd)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS - 331007² : AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 до ↑ 49) Велпатасвир: AUC: ↑ 142% (↑ 123 до ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 до ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 до ↑ 350) Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 до ↑ 61) Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 до ↑ 44) Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 до ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 до ↑ 48)	Зголемените концентрации на тенофовир во плазмата како резултат на ко-администрацијата на тенофовир дисопроксил, софосбувир/велпатасвир и атазанавир/ритонавир може да ги зголемат несаканите дејства поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучувајќи ги и реналните нарушувања. Безбедноста на тенофовир дисопроксил кога се употребува со софосбувир/ велпатасвир и фармакокинетски засилувач (на пр. ритонавир или кобицистат) не е утврдена. Комбинацијата треба да се користи со претпазливост со чест мониторинг на реналната функција (погледнете во точка 4.4).
--	---	--



Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg qd) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg qd/100 mg qd) + Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил (200 mg/245 mg qd)	Софосбувир: AUC: ↓ 28% (↓ 34 до ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 до ↓ 29) GS - 331007² : AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 до ↓ 11) C_{min}: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39% (↑ 33 до ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 до ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 до ↑ 59)	Зголемените концентрации на тенофовир во плазмата како резултат на ко-администрацијата на тенофовир дисопроксил, софосбувир/велпатасвир и дарунавир/ритонавир може да ги зголемат несаканите дејства поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучувајќи ги и реналните нарушувања. Безбедноста на тенофовир дисопроксил кога се употребува со софосбувир/ велпатасвир и фармакокинетски засилувач (на пр. ритонавир или кобицистат) не е утврдена. Комбинацијата треба да се користи со претпазливост со чест мониторинг на реналната функција (погледнете во точка 4.4).
--	--	---



Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg qd) + Лопинавир/Ритонавир (800 mg/200 mg qd) + Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил (200 mg/245 mg qd)	Софосбувир: AUC: ↓ 29% (↓ 36 до ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 до ↓ 29) GS - 331007² : AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 до ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 до ↑ 85) Лопинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 до ↑ 57) C_{min}: ↔	Зголемените концентрации на тенофовир во плазмата како резултат на ко-администрацијата на тенофовир дисопроксил, софосбувир/велпатасвир и лопинавир/ритонавир може да ги зголемат несаканите дејства поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучувајќи ги и реналните нарушувања. Безбедноста на тенофовир дисопроксил кога се употребува со софосбувир/ велпатасвир и фармакокинетски засилувач (на пр. ритонавир или кобицистат) не е утврдена. Комбинацијата треба да се користи со претпазливост со чест мониторинг на реналната функција (погледнете во точка 4.4).
---	---	---



Софосбувир/ Велпатасвир (400 mg/100 mg qd) + Ралтегравир (400 mg b.i.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил (200 mg/ 245 mg qd)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS - 331007² : AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 до ↑ 48) Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 34 до ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 до ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 до ↑ 79)	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на тенофовир може да ги потенцира несаканите дејства поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучувајќи и појава на ренални нарушувања. Реналната функција треба да се следи внимателно (погледнете во точка 4.4).
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg / 100 mg qd) + Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил (600 mg/200 mg/245 mg qd)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 до ↑ 67) GS - 331007² : AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↓ 53% (↓ 61 до ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 до ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 до ↓ 48) Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81% (↑ 68 до ↑	Истовремена администрација на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц се очекува дека ќе ги намали плазматските концентрации на велпатасвир. Не се препорачува ко-администрација на софосбувир/велпатасвир со режими што содржат ефавиренц.



	94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 до ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 до ↑ 143)	
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg qd) + Емтрицитабин/Рилпивирин / Тенофовир дисопроксил (200 mg/25 mg/245 mg qd)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS- 331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 34 до ↑ 46) C _{max} : ↑ 44% (↑ 33 до ↑ 55) C _{min} : ↑ 84% (↑ 76 до ↑ 92)	Не се препорачува прилагодување на дозата. Зголемената изложеност на тенофовир може да ги потенцира несаканите дејства поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучувајќи и појава на ренални нарушувања. Реналната функција треба да се следи внимателно (погледнете во точка 4.4).
Софосбувир/Велпатасвир/ Воксилапревир (400 mg/100 mg/ mg q.d.) ³ + Дарунавир (800 mg q.d.) + Ритонавир (100 mg q.d.) + Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил (200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 до ↑ 10) 30% C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ефавиренц C _{min} : N/A Велпатасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Воксилапревир: AUC: ↑ 143% C _{max} : ↑ 72% C _{min} : ↑ 300% Дарунавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Зголемени концентрации во плазмата на тенофовир како резултат на ко-администрација на тенофовир дисопроксил, софосбувир /велпатасвир/воксиплапревир и дарунавир/ритонавир може да ги зголеми несаканите реакции поврзани со тенофовир дисопроксил, вклучително и ренални нарушувања. Безбедноста на тенофовир дисопроксил кога се употребува со софосбувир/велпатасвир/воксиплапревир фармакокинетски засилувач (на пример ритонавир или кобицистат) не се утврдени. Комбинацијата треба да се употребува со претпазливост и со често следење на бубрежната функција (погледнете во точка 4.4).



	C_{min} : ↓ 34% Ритонавир: AUC: ↑ 45% C_{max} : ↑ 60% C_{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39% C_{max} : ↑ 48% C_{min} : ↑ 47%	
Софосбувир (400 mg q.d.) + Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дисопроксил (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max} : ↓ 19% (↓ 40 to ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↓ 23% (↓ 30 to ↑ 16) Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45) C_{min} : ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.
Рибавирин/Тенофовир дисопроксил	Рибавирин: AUC: ↑ 26% (↑ 20 to ↑ 32) C_{max} : ↓ 5% (↓ 11 to ↑ 1) C_{min} : NC	Не е потребно прилагодување на дозата на рибавирин
Антивирусни лекови за херпес вирус		
Фамцикловир / Емтрицитабин	Фамцикловир: AUC: ↓ 9% (↓ 16 to ↓ 1) C_{max} : ↓ 7% (↓ 22 to ↑ 11) C_{min} : NC Емтрицитабин: AUC: ↓ 7% (↓ 13 to ↓ 1) C_{max} : ↓ 11% (↓ 20 to ↑ 1) C_{min} : NC	Не е потребно прилагодување на дозата на фамцикловир
Антимикобактериски лекови		
Рифампицин/Тенофовир дисопроксил	Тенофовир: AUC: ↓ 12% (↓ 16 to ↓ 8) C_{max} : ↓ 16% (↓ 22 to ↓ 10) C_{min} : ↓ 15% (↓ 12 to ↓ 9)	Не е потребно прилагодување на дозата
ОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/Етинил естрадиол /Тенофовир дисопроксил	Норгестимат: AUC: ↓ 4% (↓ 32 to ↑ 34)	Не е потребно прилагодување на дозата на норгестимат/етинил



	C_{max} : ↓ 5% (↓ 27 to ↑ 24) C_{min} : NC Етинил естрадиол: AUC: ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 0) C_{max} : ↓ 6% (↓ 13 to ↑ 0) C_{min} : ↓ 2% (↓ 9 to ↑ 6)	естрадиол
ИМУНО СУПРЕСИВНИ ЛЕКОВИ		
Такролимус/Тенофовир дисопроксил/Емтрицитабин	Такролимус: AUC: ↑ 4% (↓ 3 to ↑ 11) C_{max} : ↑ 3% (↓ 3 to ↑ 9) C_{min} : NC Емтрицитабин: AUC: ↓ 5% (↓ 9 to ↓ 1) C_{max} : ↓ 11% (↓ 17 to ↓ 5) C_{min} : NC Тенофовир: AUC: ↑ 6% (↓ 1 to ↑ 13) C_{max} : ↑ 13% (↑ 1 to ↑ 27) C_{min} : NC	Не е потребно прилагодување на дозата на такролимус
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон/Тенофовир дисопроксил	Метадон: AUC: ↑ 5% (↓ 2 to ↑ 13) C_{max} : ↑ 5% (↓ 3 to ↑ 14) C_{min} : NC	Не е потребно прилагодување на дозата на метадон

NC = не е пресметано.

N/A = не е применливо.

¹ Податоци кои се добиени од истовремено дозирање со ледипасир/софосбувир. Одвоената администрација (на период од 12 часа) дала слични резултати.

² Доминантен циркуирачки метаболит на софосбувир.

³ Студија спроведена со дополнителни 100 mg воксилапревир постигна очекувана изложеност на воксилапревир кај ХИВ-инфицирани пациенти.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Обемните податоци од студиите кај бремени жени (кај повеќе од 1000 исходи од бременоста) не укажуваат на малформации или на фетална/неонатална токсичност поврзана со употребата на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил. Студиите на животни со емтрицитабин и тенофовир дисопроксил не укажуваат на репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Поради тоа, доколку е потребно, употребата на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка може да се земе во предвид за време на бременоста.

Доење

Докажано е дека емтрицитабин и тенофовир се излачуваат во мајчиното млеко. Нема доволно информации за дејствата на емтрицитабин и тенофовир кај новороденчиња/доенчиња. Поради тоа, лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка не треба да се употребува за време на доењето.

Со цел да се избегне пренос на ХИВ на новороденчето се препорачува жените кои имаат ХИВ да не ги дојат своите новороденчиња.



Плодност

Нема достапни податоци кај луѓето за дејството на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил. Студиите на животни не укажуваат на штетни ефекти на емтрицитабин или тенофовир дисопроксил врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не биле спроведени студии за влијанието врз способноста за возење или за ракување со машини. Сепак, пациентите треба да бидат информирани дека за време на третманот со емтрицитабин и тенофовир дисопроксил била пријавена појава на вртоглавица.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

ХИВ-1 инфекција: Најчесто пријавени несакани дејства во отворената рандомизирана клиничка студија кај возрасни ХИВ инфицирани пациенти со сериозен имунолошки дефицит во времето на студијата (GS-01-934, погледнете во точка 5.1), кои можат да бидат или се веројатно поврзани со емтрицитабин и/или тенофовир дисопроксил биле гадење (12%) и дијареа (7%). Безбедносниот профил на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил во оваа студија бил во согласност со претходното искуство со овие лекови кога били поединечно администрирани со други антиретровирусни лекови.

Профилакса пред изложување: Не биле идентификуни нови несакани дејства на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил во две рандомизирани плацебо-контролирани студии кај возрасни (iPrEx, Partners PrEP), во кои 2830 возрасни лица кои не биле заразени со ХИВ-1 добивале емтрицитабин/тенофовир дисопроксил еднаш дневно за профилакса пред изложување. Пациентите биле следени во просечно време од 71 недела и 87 недели, соодветно. Најчесто несакано дејство пријавено во групата третирана со емтрицитабин/тенофовир дисопроксил во студијата iPrEx била главоболката (1%).

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства за кои постои и најмала можност да бидат поврзани со терапијата со тенофовир дисопроксил и емтрицитабин, кои биле забележани во клиничките студии и пост-маркетиншкото искуство кај пациентите заболени со ХИВ-1 се наведени подолу, во Табела 3, дефинирани според класата на системите на органи во телото и честотата на појавување. Во рамки на секоја категорија, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното. Честотата на појавување се дефинирани како многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$), или ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$).

Табела 3: Табеларен приказ на несакани дејства поврзани со тенофовир дисопроксил и емтрицитабин, забележани во клиничките студии и пост-маркетиншкото искуство

Честота на појавување	Емтрицитабин	Тенофовир дисопроксил
<i>Нарушувања на крвта и лимфното ткиво</i>		
Чести:	неутропенија	
Помалку чести:	анемија ²	
<i>Нарушувања на имуниот систем:</i>		
Чести:	алергиска реакција	
<i>Нарушувања на метаболизмот и исхраната:</i>		



Многу чести:		хипофосфатемија ¹
Чести:	хипергликемија, хипертриглицеридемија	
Помалку чести:		хипокалемија ¹
Ретки:		лактична ацидоза
<i>Психијатриски нарушувања:</i>		
Чести:	инсомнија, абнормални соништа	
<i>Нарушувања на нервен систем:</i>		
Многу чести:	главоболка	вртоглавица
Чести:	вртоглавица	главоболка
<i>Гастроинтестинални нарушувања:</i>		
Многу чести:	дијареа, гадење	дијареа, повраќање, гадење
Чести:	Покачени нивоа на амилаза, вклучувајќи покачени нивоа на панкреатична амилаза, покачено ниво на серумска липаза, повраќање, абдоминална болка, диспепсија	абдоминална болка, абдоминална дистензија, флатулентија
Помалку чести:		панкреатитис
<i>Хепатобилијарни нарушувања:</i>		
Чести:	Покачени нивоа на серумска аспартат аминотрансфераза (AST) и/или покачена серумска аланин аминотрансфераза (ALT), хипербилирубинемија	покачени нивоа на трансаминази
Ретки:		хепатална стеатоза, хепатитис
<i>Нарушувања на кожа и поткожно ткиво:</i>		
Многу чести:		исип
Чести:	везикулобулозен исип, пустуларен исип, макулопапуларен исип, исип, пруритус, уртикарија, обезбојување на кожата (зголемена пигментација) ²	
Помалку чести:	ангиоедем ³	
Ретки:		ангиоедем
<i>Нарушувања на мускуло-скелетните и сврзните ткива:</i>		
Многу чести:	покачени нивоа на креатин киназа	
Чести		намалена минерална густина на коските
Помалку чести:		рабдомиолиза ¹ , мускулна слабост
Ретки:		остеомалација (се манифестира како болка во коските и ретко предизвикува фрактури) ^{1,3} , миопатија ¹
<i>Ренални и уринарни нарушувања:</i>		



Помалку чести:		зголемен креатинин, протеинурија, проксимална бубрежна тубулопатија вклучувајќи Фанкони синдром
Ретки:		ренална инсуфициенција (акутна и хронична), акутна тубуларна некроза, нефритис (вклучувајќи акутен интерстицијален нефритис) ³ , нефроген дијабетес инсипидус
<i>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација:</i>		
Многу чести:		астенија
Чести:	болка, астенија	

¹ Ова несакано дејство може да се јави како последица на проксимална бубрежна тубулопатија. Не се смета дека е причински поврзано со тенофовир дисопроксил доколку не постои оваа состојба.

² Анемија била честа појава и обезбојувањето на кожата (зголемена пигментација) било многу честа појава кога емтрицитабин бил администриран кај педијатриски пациенти.

³ Ова несакано дејство било идентификувано во постмаркетиншкото следење, но не било забележано во рандомизираниите контролирани клинички студии кај возрасни лица, или во клиничките студии кај педијатриски пациенти заболени со ХИВ во однос на емтрицитабин, или во рандомизираниите контролирани клинички студии или во програмата со проширен пристап со тенофовир дисопроксил во однос на тенофовир дисопроксил. Категоријата на честотата на појавување била одредена според статистичката пресметка базирана на вкупниот број на пациенти изложени на емтрицитабин во рандомизираниите контролирани клинички студии (n = 1,563) или на тенофовир дисопроксил во рандомизираниите контролирани клинички студии и во програмата со проширен пристап (n = 7,319).

Опис на одредени несакани дејства

Ренално нарушување

Поради фактот што лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка може да предизвика бубрежно оштетување, се препорачува следење на реналната функција (погледнете во точка 4.4). Проксималната бубрежна тубулопатија генерално се повлекува или се подобрува по прекилот на терапијата со тенофовир дисопроксил. Сепак, кај некои пациенти заболени со ХИВ-1, намалувањата на креатинин клиренсот не се повлекле целосно и покрај прекилот на терапијата со тенофовир дисопроксил. Пациентите со ризик од оштетување на бубрезите (како што се пациентите со постоечки ризик фактори за бубрежни нарушувања, со напреден стадиум на ХИВ болест, или пациенти кои истовремено примаат нефротоксични лекови) се изложени на зголемен ризик од неможност целосно да ја обноват нормалната бубрежната функција и покрај прекилот на терапијата со тенофовир дисопроксил (погледнете во точка 4.4).

Лактична ацидоза: Пријавени се случаи на лактична ацидоза при употреба само на тенофовир дисопроксил или во комбинација со други антиретровирусни лекови. Пациенти со предиспонирачки фактори како што се пациенти со декомпензирана болест на црниот дроб, или пациенти кои истовремено се на терапија со лекови кои предизвикуваат лактична ацидоза и се со зголемен ризик да доживеат сериозна форма на лактична ацидоза за време на терапијата со тенофовир дисопроксил, вклучително и фатални исходи.

Метаболни параметри

Телесната тежина и нивоата на липидите и гликозата во крвта може да се зголемат за време на антиретровирусната терапија (погледнете во точка 4.4).

Синдром на имунолошка реактивација

Кај пациентите заболени со ХИВ со тешка имуно дефициенција во времето на иницијацијата на CART, може да се појави воспалителна реакција на асимптоматски или резидуални



опортунистички инфекции. Била пријавена и појава на автоимуни нарушувања (како што е Гревесовата болест и автоимун хепатитис). Сепак, пријавеното време на почеток е повеќе варијабилно и овие настани може да се појават неколку месеци по започнувањето на терапијата (погледнете во точка 4.4).

Остеонекроза

Пријавени се случаи на остеонекроза, особено кај пациенти со општо прифатени ризик фактори, напреднат стадиум на ХИВ заболување или долготрајна изложеност на CART. Фреквенцијата на ова несакано дејство не е позната (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Проценката на несаканите дејства поврзани со емтрицитабин се базира на искуството од три педијатриски студии (n = 169) во која што тераписки наивни (n = 123) и тераписки искусни (n = 46) ХИВ инфицирани педијатриски пациенти на возраст од 4 месеци до 18 години биле третирани со емтрицитабин во комбинација со други антиретровирусни лекови. Во прилог на несаканите дејства пријавени кај возрасните, анемијата (9,5%) и обезбојувањето на кожата (31,8%) се појавиле почесто во клиничките испитувања кај педијатриските пациенти отколку кај возрасните (погледнете во точка 4.8, Табеларен приказ на несакани дејства).

Проценката на несаканите дејства поврзани со тенофовир дисопроксил се базира на две рандомизирани испитувања (студиите GS US 104 0321 и GS US 104 0352) кај 184 педијатриски пациенти инфицирани со ХИВ 1 (на возраст од 2 до 18 години) кои примале терапија со тенофовир дисопроксил (n = 93) или со плацебо/активен компаратор (n = 91) во комбинација со други антиретровирусни лекови во период од 48 недели (погледнете во точка 5.1). Несаканите дејства кои биле забележани кај педијатриски пациенти кои примале терапија со тенофовир дисопроксил биле конзистентни со оние што биле забележани во клиничките студии со тенофовир дисопроксил кај возрасни (погледнете во точка 4.8, Табеларен приказ на несакани дејства).

Намалување на густината на коскената маса (BMD) било забележано кај педијатриски пациенти. Кај адолесцентите инфицирани со ХИВ 1 (на возраст од 12 до 18 години), резултатите на BMD Z забележани кај субјекти кои примале тенофовир дисопроксил биле пониски од оние што биле забележани кај субјекти кои примале плацебо. Кај децата заразени со ХИВ 1 (на возраст од 2 до 15 години), резултатите на BMD Z кои биле забележани кај субјекти кои се префрлиле на терапија со тенофовир дисопроксил биле пониски од оние што биле забележани кај испитаници кои останале на нивниот режим со ставудин или зидовудин (погледнете во точките 4.4 и 5.1).

Во студијата GS-US-104-0352, 89 ХИВ-1 инфицирани педијатриски пациенти со средна возраст од 7 години (опсег од 2 до 15 години) беа изложени на тенофовир дисопроксил во просек од 331 недели. Осум од 89 пациенти (9,0%) ја прекинаа студијата за лекот поради несакани дејства врз бубрезите. Кај пет пациенти (5,6%) имаше лабораториски наоди клинички конзистентни со проксимална ренална тубулопатија, од кои кај 4 беше прекината терапијата на тенофовир дисопроксил. Седум пациенти имаат естимирана стапка на гломеруларна филтра (GFR) вредности помеѓу 70 и 90 mL/min/1,73 m². Помеѓу нив, 3 пациенти доживеаа клиничко значително намалување на естимираната GFR за време на терапијата, кое се подобри по прекин на терапијата со тенофовир дисопроксил.

Други специјални популации

Поединци со ренално нарушување: Поради фактот што тенофовир дисопроксил може да предизвика ренална токсичност, се препорачува внимателно следење на бубрежната функција кај секое возрастено лице со ренално нарушување кое прима терапија со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 5.2). Не се



препорачува употребата на лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка кај пациенти на овзраст под 18 години со ренално нарушување не се препорачува (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Други посебни популации

Лица со ренално нарушување

Поради тоа што тенофовир дисопроксил може да предизвика ренална токсичност, се препорачува внимателно следење на бубрежната функција кај секој пациент со ренално нарушување третиран со лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка (погледнете во точка 4.2, 4.4 и 5.2).

Пациенти кои се истовремено заболени со ХИВ и со HBV или HCV

Профилот на несакани дејства на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил во студијата GS-01-934 кај ограничен број на пациенти инфицирани со ХИВ, и истовремено инфицирани со HBV (n = 13) или HCV (n = 26) бил сличен на оној кој бил забележан кај пациентите заболени со ХИВ без истовремена инфекција. Сепак, како што се очекува кај оваа популација на пациенти, до покачувања на нивоата на AST и ALT доаѓа почесто отколку кај општата популација заболена со ХИВ.

Егзацербации на хепатитис по прекин на третманот

Кај пациенти заболени со HBV, биле пронајдени клинички и лабораториските докази за хепатитис по прекин на терапијата (погледнете во точка 4.4).

Пријавување на несакани дејства

Пријавување на несакани дејства во пост-маркетиншкиот пероид е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот ризик/корист на лекот. Здравствените работници се замолуваат да пријават било какви несакани дејства.

4.9 Предозирање

Ако дојде до предозирање, кај лицето треба да се следат знаците за токсичност (погледнете во точка 4.8) и треба да се примени стандарден супортивен третман.

До 30% од дозата на емтрицитабин и околу 10% од дозата на тенофовир може да се отстранат по пат на хемодијализа. Не е познато дали емтрицитабин или тенофовир може да се отстранат со перитонеална дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Антивирусни лекови за системска употреба; антивирусни лекови за третман на ХИВ инфекции, комбинации. АТС код: J05AR03

Механизам на дејство

Емтрицитабин е нуклеозиден аналог на цитидин. Тенофовир дисопроксил се конвертира *in vivo* во тенофовир, нуклеозиден монофосфатен (нуклеотиден) аналог на аденозин монофосфат. И емтрицитабин и тенофовир имаат активност која е специфично насочена кон Хуманиот Имунодефициентен Вирус (ХИВ-1 и ХИВ-2) и кон вирусот на хепатитис Б.

Емтрицитабин и тенофовир се фосфорилизираат од страна на клеточните ензими при што се формираат емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат, соодветно. Студиите *in vitro* укажуваат дека и емтрицитабин и тенофовир може целосно да се фосфорилизираат кога се комбинираат заедно во клетките. Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат



компетитивно ја инхибираат ХИВ-1 реверзната транскриптаза, што резултира со раскинување на ДНК синцирот.

И емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат се слаби инхибитори на ДНК полимеразите кај цицачите и не бил пронајден *in vitro* и *in vivo* доказ за токсичност врз митохондриите.

Антивирусна активност *in vitro*

Синергетска антивирусна активност била забележана со комбинацијата на емтрицитабин и тенофовир *in vitro*. Зголемување на синергетските дејства биле забележани во комбинираниите студии со инхибитори на протеаза, и со нуклеозидни и не-нуклеозидни аналогни инхибитори на ХИВ реверзната транскриптаза.

Резистентност

***In vitro*:** Кај некои пациенти заболени со ХИВ-1 била забележана појава на резистентност *in vitro* поради развојот на мутацијата M184V/I поврзана со емтрицитабин, или мутацијата K65R поврзана со тенофовир. Вирусите со мутацијата M184V/I отпорни на емтрицитабин биле вкрстено резистентни на ламивудин, но ја задржале осетливоста на диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин. Мутацијата K65R може исто така да биде селектирана од страна на абакавир или диданозин и да резултира со намалена подложност на овие агенси, заедно со ламивудин, емтрицитабин и тенофовир. Тенофовир дисопроксил треба да се избегнува кај пациенти со ХИВ-1 кој ја содржи мутацијата K65R. Покрај тоа, супституцијата на K70E во реверзната транскриптаза на ХИВ-1 се селектира од страна на тенофовир, што резултира со ниско ниво на намалена осетливост на абакавир, емтрицитабин, ламивудин и тенофовир. ХИВ-1 кој содржи три или повеќе мутации поврзани со тимидни аналози (ТАМs), коишто ја вклучуваат мутацијата M41L или L210W на реверзната транскриптаза покажуваат намалена осетливост на тенофовир дисопроксил.

In vivo - терапија на ХИВ-1: Во отворената рандомизирана клиничка студија (GS-01-934) кај пациенти кои претходно немале користено антиретровирусни лекови, било извршено генотипизирање на плазматски изолати на ХИВ-1 кај сите пациенти со потврден ХИВ РНК > 400 копии/ml, во рамки на 48-та, 96-та или 144-та недела, или за време на раното прекинување на лекот и напуштање на студијата.

Од 144-та недела:

- Мутацијата M184V/I се појавила кај 2/19 (10,5%) од изолатите кои биле анализирани кај пациентите во групата третирана со емтрицитабин/тенофовир дисопроксил/ефавиренц и кај 10/29 (34,5%) изолати од изолатите кои биле анализирани кај пациентите од групата третирана со ламивудин/зидовудин/ефавиренц (p- Вредност <0,05, Фишеров егзактен тест за споредување на групата третирана со емтрицитабин +тенофовир дисопроксил во однос на групата третирана со ламивудин/зидовудин кај сите пациенти).
- Ниту еден анализиран вирус не ја содржел мутацијата K65R или K70E.
- Генотипската отпорност на ефавиренц, претежно претставена преку мутацијата K103N, која се развила од страна на вирусот, се појавила кај 13/19 (68%) од пациентите од групата третирана со емтрицитабин/тенофовир дисопроксил/ефавиренц и кај 21/29 (72%) од пациентите од споредбената група.

In vivo - профилакса пред изложување: Плазматските примероци од 2 клинички студии кај субјекти кои не биле заболени со ХИВ-1, iPrEx и Partners PrEP, биле анализирани за присуство на 4 варијанти на ХИВ-1 кои имаат дејство на аминокиселинска супституција (т.е. K65R, K70E, M184V и M184I) кои потенцијално ја пренесуваат резистентноста на тенофовир или емтрицитабин. Во клиничката студија iPrEx, не биле пронајдени варијанти на ХИВ-1 со мутацијата K65R, K70E, M184V или M184I за време на сероконверзијата кај субјектите кои се заразиле со ХИВ-1 по влегувањето во студијата. Кај 3 од 10 субјекти кои имале акутна ХИВ инфекција при влегувањето во студијата, мутациите M184I и M184V биле откриени во ХИВ вирусот на 2 од 2 субјекти во групата третирана со емтрицитабин/тенофовир дисопроксил и кај 1 од 8 субјекти во плацебо групата.



Во клиничката студија Partners PrEP, не биле пронајдени варијанти на ХИВ-1 со мутацијата K65R, K70E, M184V или M184I за време на сероконверзијата кај субјектите кои се заразиле со ХИВ-1 за време на студијата. Кај 2 од 14 субјекти кои имале акутна ХИВ инфекција при влегувањето во студијата, мутацијата K65R била откриена во ХИВ вирусот на 1 од 5 субјекти во групата третирана со 245 mg тенофовир дисопроксил, додека мутацијата M184V (поврзана со отпорноста на емтрицитабин) била откриена во ХИВ вирусот на 1 од 3 субјекти во групата третирана со емтрицитабин/тенофовир дисопроксил.

Клинички податоци

Терапија на ХИВ-1 инфекција: Во отворената рандомизирана клиничка студија (GS-01-934), возрасни пациентите заболени со ХИВ-1 кои претходно не примале антиретровирусна терапија биле распоредени на тераписки режим со емтрицитабин, тенофовир дисопроксил и ефавиренз ($n = 255$) еднаш дневно, или на фиксна комбинација на ламивудин и зидовудин администрирани двапати дневно и ефавиренз еднаш дневно ($n = 254$). На пациентите во групата третирана со емтрицитабин и тенофовир дисопроксил им биле давани емтрицитабин/тенофовир дисопроксил и ефавиренз од 96-та недела до 144-та недела. На почетокот рандомизираниите групи имале слични плазматски вредности на ХИВ-1 РНК ($5,02$ и $5,00 \log_{10}$ копии/ml) и број на CD4 клетки (233 и 241 клетки/mm³). Примарниот критериум за одредување на ефикасноста во оваа студија бил достигнување и одржување на потврдени ХИВ-1 РНК концентрации <400 копии/ml во текот на 48 недели. Секундарните анализи на ефикасноста во текот на 144 недели вклучуваат процент на пациенти со ХИВ-1 РНК концентрации <400 или <50 копии/ml и промена од почетната вредност на бројот на CD4 клетки.

Податоците од примарниот критериум за одредување на ефикасноста до 48-та недела покажале дека комбинацијата на емтрицитабин, тенофовир дисопроксил и ефавиренз има поголема антивирусна ефикасност во споредба со фиксната комбинација на ламивудин и зидовудин со ефавиренз како што е прикажано во Табела 4. Податоците од секундарниот критериум за одредување на ефикасноста до 144 недела, исто така се претставени во Табела 4.

Табела 4: Податоци за ефикасноста до 48-та и 144-недела од студијата GS-01-934 во која емтрицитабин, тенофовир дисопроксил и ефавиренз биле администрирани на пациенти заболени со ХИВ-1 кои претходно не примале антиретровирусна терапија

	GS-01-934 Терапија во рок од 48 недели		GS-01-934 Терапија во рок од 144 недели	
	Емтрицитабин+ тенофовир дисопроксил +ефавиренз	Ламивудин+ зидовудин+ефавиренз	Емтрицитабин+ тенофовир дисопроксил +ефавиренз *	Ламивудин+ зидовудин+ефавиренз
ХИВ-1 РНК < 400 копии/mL (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-вредност	0,002**		0,004**	
% разлика (95%CI)	11% (4% до 19%)		13% (4% до 22%)	
ХИВ-1 РНК < 50 копии/mL (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-вредност	0,021**		0,082**	
% разлика (95%CI)	9% (2% до 17%)		8% (-1% до 17%)	
Средна промена од почетна вредност на	+190	+158	+312	+271



број на CD4 клетки (клетки/mm ³)				
p-вредност	0,002 ^a		0,089 ^a	
% разлика (95%CI)	32 (9 до 55)		41 (4 до 79)	

* На пациентите кои примале емтрицитабин, тенофовир дисопроксил и ефавиренц им биле дадени емтрицитабин/тенофовир дисопроксил плус ефавиренц од 96-та до 144-та недела.

** p-вредноста врз основа на тестот Кохран-Мантел-Ханзел, користен за класифицирање на почетниот број на CD4 клетки

TLOVR = Време до Губење на Виролошкиот Одговор

a: Тест на Ван Елтерин

Во рандомизирана клиничка студија (M02-418), 190 возрасни лица кои претходно не примале антиретровирусна терапија биле третирани еднаш дневно со емтрицитабин и тенофовир дисопроксил во комбинација со лопинавир/ритонавир дадени еднаш или два пати на ден. По 48 недели, 70% и 64% од пациентите имале ХИВ-1 РНК <50 копии/ml со режимот на лопинавир/ритонавир еднаш и двапати дневно, соодветно. Средните промени од почетната вредност на бројот на CD4 клетки изнесувале +185 клетки/mm³ и +196 клетки/mm³, соодветно.

Ограниченото клиничко искуство кај пациенти кои се истовремено заболени со ХИВ и ХБВ сугерира дека терапијата со емтрицитабин или тенофовир дисопроксил при комбинираната антиретровирусна терапија за контрола на ХИВ инфекцијата резултира со намалување на ДНК на ХБВ (3 log₁₀ намалување или 4 до 5 log₁₀ намалување) (погледнете во точка 4.4).

Профилактика пред изложување: Во студијата iPrEx (CO-US-104-0288) бил проценет третманот со емтрицитабин/тенофовир дисопроксил или плацебо кај 2,499 мажи (или транссексуални жени) кои не биле заболени со ХИВ, кои имаат сексуален однос со мажи и кај кои се смета дека постои висок ризик од развој на ХИВ инфекција. Испитаниците биле следени за 4,237 лица-години. Основните карактеристики се наведени во Табела 5.

Табела 5: Изучувана популација во студијата CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Плацебо (n = 1248)	Емтрицитабин/тенофовир дисопроксил (n = 1251)
Возраст (Години), Просечна (SD-стандардна девијација)	27 (8,5)	27 (8,6)
Раса, N (%)		
Црнци /Афроамериканци	97 (8)	117 (9)
Белци	208 (17)	223 (18)
Мешани/Друго	878 (70)	849 (68)
Азијати	65 (5)	62 (5)
Шпанска/латино етничка заедница, N (%)	906 (73)	900 (72)
Сексуални Ризик Фактори при Скрининг		
Број на партнери во претходните 12 недели, Просечна (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI во претходните 12 недели, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI со ХИВ + партнер (или со непознат статус) во претходни 6 месеци, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Вклучени во транссексуален сексуален однос во последните 6 месеци, N (%)	510 (41)	517 (41)
Познат ХИВ + партнер во последните 6 месеци, N (%)	32 (3)	23 (2)



(%)		
Серореактивност на сифилис, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Инфекција со Серумски Херпес Симплекс Вирус Тип 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Позитивна леукоцитна естераза во урина, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = незаштитен рецептивен анален однос (unprotected receptive anal intercourse)

Инцидентите на сероконверзија на ХИВ во целост, и кај подгрупата која пријавила незаштитен рецептивен анален однос се прикажани во Табела 6. Ефикасноста била поврзана во голема мера со придржувањето кон дозниот режим, како што било докажано преку мерливите нивоа на лекот во плазмата или клетките, во споредбената студија помеѓу пациентите кои се или не се заболени со ХИВ (Табела 7).

Табела 6: Ефикасност во студијата CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Плацебо	Емтрицитабин/тенофовир дисопроксил	P-вредност ^{a, b}
mITT Анализа			
Сероконверзии / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Релативно намалување на ризикот (95% CI) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI во рамки на 12 недели пред скринингот, mITT Анализа			
Сероконверзии / N	72 / 753	34 / 732	0,0349

^a P-вредности според тестот до појава на несакан настан (log-rank test). P-вредностите за URAI се засноваат на почетната хипотеза дека ефикасноста се разликувала помеѓу подгрупите (URAI, без URAI).

^b Релативното намалување на ризикот пресметано за mITT врз основа на инцидентна сероконверзија, односно онаа која настапила по почетокот на студијата до првата контрола по завршувањето на третманот (приближно 1 месец после последното администрирање на изучуваниот лек).

Табела 7: Ефикасност и придржување кон терапевтскиот режим во студијата CO-US-104-0288 (iPrEx, споредбена анализа помеѓу пациенти кои се или не се заболени со ХИВ)

Група	Откриени мерливи количини на лекот	Не се откриени мерливи количини на лекот	Релативно намалување на ризикот (2-страно 95% CI) ^a
HIV-Позитивни субјекти	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
HIV-Негативни субјекти за споредбена контрола	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Релативно намалување на ризикот пресметано преку инцидентна сероконверзија (по почетокот на студијата) во рамки на двојно слепата фаза на третманот и 8-неделниот период на следење. За откривање на плазматските или интрацелуларните нивоа на TDF-DP биле евалуирани само примероци од субјекти кои биле рандомизирани на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил.

Клиничката студија Partners PrEP (CO-US-104-0380) ја проценувала терапијата со емтрицитабин/тенофовир дисопроксил, тенофовир дисопроксил од 245 mg или плацебо кај 4,758 субјекти од Кенија или Уганда кои не биле заразени со ХИВ и кои биле во хетеросексуален однос со партнер со различен серолошки статус. Испитаниците биле следени за 7,830 лица-години. Основните карактеристики се дадени во Табела 8.

Табела 8: Изучувана популација во студијата CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Плацебо (n = 1584)	Тенофовир дисопроксил 245 mg (n = 1584)	Емтрицитабин/тенофовир дисопроксил (n = 1579)
Возраст (Години), Просечно (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)



Пол, N (%)			
Машки	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Женски	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Клучни карактеристики на парот, N (%) или Просечно (Q1, Q3)			
Во брак со партнер кој учествува во студијата	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Години на заеднички живот со партнер кој учествува во студијата	7.1 (3.0, 14.0)	7.0 (3.0, 13.5)	7.1 (3.0, 14.0)
Години на информираност за различниот серолошки статус	0.4 (0.1, 2.0)	0.5 (0.1, 2.0)	0.4 (0.1, 2.0)

Инциденцата на сероконверзија на ХИВ е прикажана во Табела 9. Стапката на сероконверзија на ХИВ-1 кај мажите изнесувала 0,24/100 лица-години на изложеност на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил, додека стапката на сероконверзија на ХИВ-1 кај жените изнесувала 0,95/100 лица-години на изложеност на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил. Ефикасноста била поврзана во голема мера со придржувањето кон терапевтскиот режим, како што било утврдено преку откривањето на мерливи количини на лекот во плазмата или клетките, и била поголема кај подгрупата на испитаници кои добивале активно советување за придржување кон режимот, како што е прикажано во Табела 10.

Табела 9: Ефикасност во студијата CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Плацебо	Тенофовир дисопроксил 245 mg	Емтрицитабин/тенофовир дисопроксил
Сероконверзии / N ^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Инциденца на 100 лица-години (95% CI)	1.99 (1.49, 2.62)	0.65 (0.38, 1.05)	0.50 (0.27, 0.85)
Релативно намалување на ризикот (95% CI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^a Релативно намалување на ризикот пресметано за mITT групата врз основа на инцидентна сероконверзија (по почеток на студијата). Споредбите за групите кои учествувале активно во студијата се вршени во однос на плацебо.

Табела 10: Ефикасност и придржување кон терапевтскиот режим во студијата CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Квантификација на изучуван лек	Број на примероци со детектиран Тенофовир/ Вкупен број на примероци (%)		Проценување на ризикот за заштита од ХИВ-1: Откриени наспроти неоткриени мерливи количини на лекот Тенофовир	
	Случај (case)	Група (cohort)	Релативно намалување на ризикот (95% CI)	р-вредност
Група што примала FTC/TDF ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Група што примала TDF ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Под-студија за придржување кон терапевтскиот режим	Учесници во под-студија за придржување кон терапевтскиот режим		Релативно намалување на ризикот (95% CI)	р-вредност
	Плацебо	Тенофовир дисопроксил 245 mg		

		+Емтрицитабин/тенофовир дисопроксил		
Сероконверзии / N ^b	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a "Case" = ХИВ сероконвертор; 'Cohort' = 100 случајно избрани субјекти од секоја од групите третирани со тенофовир дисопроксил 245 mg и емтрицитабин /тенофовир дисопроксил. За откривање на мерливи плазматски количини на лекот тенофовир биле евалуирани само "Case" или "Cohort" примероци од субјекти кои биле рандомизирани на тенофовир дисопроксил 245 mg или на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил.

^b Учесниците на под-студијата добиле активно следење на придржувањето кон терапевтскиот режим, на пример, ненајавени домашни посети и броење на таблетите, како и советување за подобрување на придржувањето кон терапевтскиот режим со изучуваниот лек

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај деца под 12 годишна возраст не е утврдена.

Терапија на ХИВ-1 инфекција кај педијатриска популација

Не постојат клинички студии изведени со емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај педијатриската популација со ХИВ-1 инфекција.

Клиничка ефикасност и безбедност на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил била утврдена врз база на студиите изведени со емтрицитабин и тенофовир дисопроксил дадени како моно-терапија.

Студии со емтрицитабин

Кај новороденчиња и деца постари од 4 месеци, поголемиот дел од пациентите кои земале емтрицитабин постигнале или одржувале целосна супресија на плазматското ниво на ХИВ 1 РНК во рок од 48 недели (89% постигнале ≤ 400 копии/ml и 77% постигнале ≤ 50 копии/ml).

Студии со тенофовир дисопроксил

Во студијата GS 104 0321, 87 тераписки искусни пациенти инфицирани со ХИВ 1 на возраст од 12 до помалку од 18 години биле третирани со тенофовир дисопроксил (n = 45) или плацебо (n = 42) во комбинација со оптимизиран основен тераписки режим (OBR) во тек на 48 недели. Поради ограничувањата на студијата, користа од тенофовир дисопроксил во однос на плацебо не била докажана врз основа на плазматските нивоа на ХИВ 1 РНК во 24-та недела. Сепак, се очекува корист кај адолесцентната популација врз основа на екстраполацијата на податоците за возрасни и компаративните фармакокинетски податоци (погледнете во точка 5.2).

Кај пациенти кои примале терапија со тенофовир дисопроксил или плацебо, средниот почетен резултат на BMD Z на лумбалниот рбет изнесувал -1.004 и -0.809, а средниот почетен резултат на BMD Z на целото тело изнесувал -0.866 и -0.584, соодветно. Значајни промени во 48-та недела (на крајот на двојната слепа фаза) изнесувале -0.215 и -0.165 во просечниот резултат на BMD Z за лумбалниот рбет и -0.254 и -0.179 во просечниот резултат на BMD Z за целото тело за групите третирани со тенофовир дисопроксил и плацебо, соодветно. Средната стапка на зголемување на BMD била помала во групата третирана со тенофовир дисопроксил во споредба со плацебо групата. Во 48-та недела, кај шест адолесценти од групата третирана со тенофовир дисопроксил и еден адолесцент од плацебо групата се појавила значителна загуба на BMD на лумбалниот рбет (дефинирана како загуба > 4%). Кај 28 пациенти кои примале 96-неделен третман со тенофовир дисопроксил, BMD Z резултатите за лумбалниот рбет се намалиле за -0,341 и за -0,458 за вкупното тело.

Во студијата GS US 104 0352, 97 тераписки искусни пациенти на возраст од 2 до <12 години со стабилна, вирусолошка супресија остварена со режими кои содржат ставудин или зидовудин, биле рандомизирани да го заменат ставудинот или зидовудинот со тенофовир дисопроксил (n = 48) или да продолжат на нивниот оригинален тераписки режим (n = 49) во рок од 48 недели. Во



48-та недела, 83% од пациентите од групата третирана со тенофовир дисопроксил и 92% од пациентите од групата третирана со ставудин или зидовудин имале концентрации на ХИВ 1 РНК од <400 копии/ml. Разликата во процентот на пациенти кои одржувале ниво од <400 копии/ml во 48-та недела, главно била засегната од поголемиот број на прекини кај групата третирана со тенофовир дисопроксил. Кога биле исклучени податоците што недостасувале, 91% од пациентите од групата третирана со тенофовир дисопроксил и 94% од пациентите од групата третирана со ставудин или зидовудин во 48-та недела имале концентрација на ХИВ 1 РНК од <400 копии/ml.

Биле забележани намалувања на BMD кај педијатриски пациенти. Кај пациенти кои примале терапија со тенофовир дисопроксил, или ставудин или зидовудин, средната вредност на BMD Z за лумбалниот рбет изнесувала 1,034 и 0,498, додека средната вредност на BMD Z за целото тело изнесувала 0,471 и 0,386, соодветно. Средните промени во 48-та недела (на крај на рандомизираната фаза) биле 0,032 и 0,087 за BMD Z на лумбалниот рбет и 0,184 и 0,027 за резултатот на BMD Z за целото тело кај групите третирани со тенофовир дисопроксил и ставудин или зидовудин, соодветно. Средната стапка на зголемување на коскената маса на лумбалниот рбет во 48-та недела била слична помеѓу групите третирани со тенофовир дисопроксил и ставудин или зидовудин. Зголемувањето на коскената маса на целото тело била помала кај групата третирана со тенофовир дисопроксил во споредба со групата третирана со ставудин или зидовудин. Кај еден пациент третиран со тенофовир дисопроксил се појавила, и кај ниту еден пациент третиран со ставудин или зидовудин не се појавила значителна загуба на BMD на лумбалниот рбет во 48-та недела. Резултатите од BMD Z за лумбалниот дел на рбетот се намалиле за 0,012 и за вкупното тело за 0,338, кај 64 испитаници кои биле третирани со тенофовир дисопроксил во период од 96 недели. Резултатите на BMD Z не биле прилагодени во однос на висината и телесната тежина.

Во студијата GS-US-104-0352, 8 од 89 педијатриски пациенти (9,0%) кои биле изложени на тенофовир дисопроксил ја прекинаа студијата со лекот како резултат на несакани дејства на бубрезите. 5 пациенти (5,6%) имаа лабораториски наоди клинички конзистентни со проксимална ренална тубулопатија, 4 пациентите кои ја прекинаа терапијата со тенофовир дисопроксил (средна експозиција со тенофовир дисопроксил од 331 недели).

Профилакса од претходна експозиција кај педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил при профилакса од претходна експозиција кај адолесценти кои се придржуваат до дневно дозирање се очекува да биде слична со онаа кај возрасни со исто ниво на адхеренца. Потенцијалните дејства врз бубрезите и врз коските од долготрајна употреба на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кога се употребува како профилакса од претходна експозиција кај адолесценти се непознати (погледнете во точка 4.4).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Биоеквивалентноста на една филм-обложена таблета емтрицитабин/тенофовир дисопроксил со една цврста капсула, тврда емтрицитабин од 200 mg, и една филм-обложена таблета тенофовир дисопроксил од 245 mg, била утврдена после администрација на единечна доза кај гладни, здрави субјекти. По пероралната администрација на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај здрави субјекти, емтрицитабин и тенофовир дисопроксил брзо се апсорбираат и тенофовир дисопроксил се конвертира во тенофовир. Максималните концентрации на емтрицитабин и тенофовир во серумот се забележани за време од 0,5 до 3,0 часа по дозирањето на гладно. Администрацијата на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил со храна резултирала со одложено постигнување на максималните концентрации на тенофовир од приближно 45 минути и зголемување на AUC и C_{max} на тенофовир за приближно 35% и 15%, соодветно, кога се администрира со високо калоричен (масен) или лесен оброк, во споредба со администрацијата



на гладно. Со цел да се оптимизира апсорпцијата на тенофовир, се препорачува лекот Емтрицитабин/Тенофовир дисопроксил Крка доколку постои можност да се зема со храна.

Дистрибуција

По интравенозна администрација, волуменот на дистрибуција на емтрицитабин и на тенофовир изнесувал приближно 1,4 L/kg и 800 ml/kg, соодветно. По пероралната администрација на емтрицитабин или на тенофовир дисопроксил, емтрицитабин и тенофовир се дистрибуираат низ целото тело. *In vitro* врзувањето на емтрицитабин за плазматските протеини на луѓето било < 4% и е независно од концентрацијата, во опсегот од 0,02 до 200 µg/mL. *In vitro* врзувањето на тенофовир за протеините на човечката плазма или серум било помало од 0,7% и 7,2%, соодветно, во однос на опсегот на концентрација на тенофовир од 0,01 до 25 µg/mL.

Биотрансформација

Метаболизмот на емтрицитабин е ограничен. Биотрансформацијата на емтрицитабин вклучува оксидација на тиолната половина за формирање на 3'-сулфоксид диастереомери (приближно 9% од дозата) и коњугација со глюкоронска киселина за формирање на 2'-О-глюкоронид (приближно 4% од дозата). Студиите *in vitro* утврдија дека ниту тенофовир дисопроксил ниту тенофовир не се супстрати за ензимите CYP450. Ниту емтрицитабин ниту тенофовир не вршат инхибиција на *in vitro* метаболизмот на лекот со помош на некој од главните изоформи на CYP450 кај човекот, кои се вклучени во биотрансформацијата на лекот. Исто така, емтрицитабин не ја инхибира уридин-5'-дифосфоглукоронил трансфераза, ензим одговорен за глукуронидација.

Елиминација

Емтрицитабин примарно се екскретира преку бубрезите, со комплетно елиминирање на дозата преку урината (приближно 86%) и фецесот (приближно 14%). 13% од дозата на емтрицитабин се елиминира преку урината во форма на три метаболити. Системскиот клиренс на емтрицитабин во просек изнесува 307 mL/min. По перорална администрација, полуживотот на елиминација на емтрицитабин изнесува приближно 10 часа.

Тенофовир примарно се екскретира преку бубрезите, и тоа по пат на филтрација и преку активен тубуларен транспортен систем, и по интравенозна администрација, приближно 70-80% од дозата се излачува во урината во непроменета форма. Утврдениот клиренс на тенофовир изнесува приближно 307 mL/min. Реналниот клифенс изнесува приближно 210 mL/min, што ја надминува стапката на гломеруларна филтрација. Ова укажува на фактот дека активната тубуларна секреција игра важна улога во елиминацијата на тенофовир. По перорална администрација, полуживотот на елиминација на тенофовир е приближно 12 до 18 часа.

Постари лица

Не биле спроведени фармакокинетски студии со емтрицитабин или тенофовир со постари лица (лица постари од 65 години)

Пол

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир е слична кај пациентите од машкиот и женскиот пол.

Етничка група

Не биле идентификувани клинички значајни фармакокинетски разлики за емтрицитабин што се должат на етничката група. Фармакокинетиката на тенофовир не биле посебно проучувана кај различни етнички групи.

Педијатриска популација

Не се извршени фармакокинетските студии со емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај деца и адолесценти (на возраст под 18 години). Фармакокинетиката во стабилна состојба на тенофовир била евалуирана кај 8 адолесцентни пациенти заболени со ХИВ-1 (на возраст од 12 до 18 години) со телесна тежина ≥ 35 kg, и кај 23 деца заболени со ХИВ-1 на возраст од 2 до 12



години. Изложеноста на тенофовир која била постигната кај овие педијатриски пациенти кои примале орални дневни дози на тенофовир дисопроксил од 245 mg или дози на тенофовир дисопроксил од 6,5 mg/kg телесна тежина, до максимална доза од 245 mg, била слична на изложеноста која се достигнува кај возрасните кои примаат доза од 245 mg тенофовир дисопроксил еднаш дневно. Не се спроведени фармакокинетски студии со тенофовир дисопроксил кај деца под 2 години. Општо земено, фармакокинетиката на емтрицитабин кај бебињата, децата и адолесцентите (на возраст од 4 месеци до 18 години) е слична со онаа што е забележана кај возрасните.

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир (администриран како тенофовир дисопроксил) се очекува да биде слична кај пациенти инфицирани со ХИВ-1 и неинфицирани адолесценти која се базира на слична експозиција на емтрицитабин и тенофовир кај ХИВ-1 инфицирани адолесценти и возрасни и слична експозиција на емтрицитабин и тенофовир кај ХИВ-1 инфицирани и неинфицирани возрасни пациенти.

Ренално нарушување

Достапни се само ограничени фармакокинетски податоци за емтрицитабин и тенофовир по ко-администрација на поединечните лекови или по администрација на комбинацијата емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај пациенти со ренално нарушување. Фармакокинетските параметри биле главно утврдени после администрацијата на единечни дози на емтрицитабин од 200 mg или тенофовир дисопроксил од 245 mg на пациенти што не биле заразени со ХИВ и имале различни степени на ренално нарушување. Степенот на реналното нарушување бил дефиниран според почетните вредности на креатинин клиренс (CrCl) (за нормална ренална функција станува збор кога CrCl > 80 mL/min; за слабо нарушување кога CrCl = 50-79 mL/min, за умерено нарушување кога CrCl = 30-49 mL/min, и за тешко нарушување кога CrCl = 10-29 mL/min).

Средното изложување (%CV) на емтрицитабин се зголемило од 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ кај субјекти со нормална ренална функција, до 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ и 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ кај субјектите со слабо, умерено и тешко ренално нарушување, соодветно. Средното изложување (%CV) на тенофовир се зголемило од 2,185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ кај субјекти со нормална ренална функција, до 3,064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$, 6,009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ и 15,985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ кај субјектите со слабо, умерено и тешко ренално нарушување, соодветно.

Зголемениот дозен интервал на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил кај пациентите заболени со ХИВ-1 со умерено ренално нарушување се очекува дека ќе резултира со повисоки максимални плазматски концентрации и пониска $C_{\min}$ во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција. Кај пациенти во крајна фаза на ренално заболување (ЕСРД) на кои им е потребна хемодијализа, изложувањата на лековите во периодот помеѓу дијализите, значително се зголемиле после 72 часа до 53 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (19%) за емтрицитабин, и после 48 часа до 42,857 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ (29%) за тенофовир.

Била спроведена една мала клиничка студија за да се проценат безбедноста, антивирусната активност и фармакокинетиката на тенофовир дисопроксил во комбинација со емтрицитабин кај пациенти кои се заболени со ХИВ и имаат ренално нарушување. Кај подгрупата на пациенти со почетна вредност на креатинин клиренс помеѓу 50 и 60 mL/min, кои биле дозирани еднаш дневно, дошло до појава на 2-4-кратно покачување на изложеноста на тенофовир и до влошување на реналната функција. Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир кај педијатриски пациенти со ренално нарушување не е проучена. Нема достапни податоци за да можат да се дадат препораки за дозирање (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Хепатално нарушување

Фармакокинетиката на емтрицитабин/тенофовир дисопроксил не е проучувана кај пациенти со



различни степени на хепатално нарушување.

Фармакокинетиката на емтрицитабин не е проучувана кај субјекти кои не се заразени со HBV, и кои имаат различни степени на хепатално нарушување. Општо земено, фармакокинетиката на емтрицитабин кај субјектите заболени со HBV била слична на онаа кај здравите пациенти и кај пациентите заразени со ХИВ.

Единечна доза на тенофовир дисопроксил од 245 mg им била администрирана на пациенти што не се заболени со ХИВ, и кои имаат различни степени на хепатално нарушување, дефинирано според класификацијата на Child-Pugh-Turcotte (CPT). Фармакокинетиката на тенофовир не била значително изменета кај пациенти со хепатално нарушување, што сугерира дека не е потребно прилагодување на дозата кај овие пациенти. Средните вредности (%CV) за тенофовир C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ изнесувале 223 (34,8%) ng/mL и 2,050 (50,8%) ng•h/mL, соодветно кај нормални субјекти, споредено со 289 (46,0%) ng/mL и 2,310 (43,5%) ng•h/mL кај субјекти со умерено хепатално нарушување, и 305 (24,8%) ng/mL и 2,740 (44,0%) ng•h/mL кај субјекти со тешко хепатално нарушување.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Емтрицитабин

Неклиничките податоци за емтрицитабин кои потекнуваат од конвенционалните студии за безбедна фармакологија, токсичност на повторена доза, генотоксичност, карциноген потенцијал и токсичност врз репродукцијата и развојот не сугерираат на постоење на посебна опасност за луѓето.

Тенофовир дисопроксил

Неклиничките студии за безбедна фармакологија со тенофовир дисопроксил не сугерирале на постоење на посебна опасност за луѓето. Студиите за токсичност на повторена доза кај стаорци, кучиња и мајмуни, со нивоа на изложеност кои биле повисоки или еднакви на нивоата на клиничка изложеност и со можна релевантност за клиничката употреба, вклучуваат токсичност во однос на бубрезите и коските и намалување на серумската концентрација на фосфатите. Коскената токсичност била дијагностицирана како остеомалација (кај мајмуни) и намалена минерална густина на коските (BMD) (кај стаорци и кучиња). Токсичноста врз коските кај младите возрасни стаорци и кучиња се појавила при изложеност која била ≥ 5 пати повисока од изложеноста кај педијатриски или возрасни пациенти. Токсичноста врз коските кај младите мајмуни се појавила при многу висока изложеност, по поткожно дозирање (≥ 40 пати повисоки од изложеноста кај пациентите). Наодите од студијата кај стаорци и мајмуни покажаа дека доаѓа до намалување на цревната апсорпција на фосфатите кое е поврзано со лекот, со потенцијално секундарно намалување на BMD.

Студиите за генотоксичност покажале позитивни резултати во *in vitro* анализата за појава на лимфом кај глувци, двосмислени резултати за еден од соевите кои се користеле во тестот Ames и слаби позитивни резултати на тестот UDS за однос на примарните хепатоцити кај стаорците. Сепак, лекот дал негативни резултати во микронуклеусната анализа *in vivo* на коскената срцевина кај глувци.

Студиите за перорална карциногеност кај стаорци и глувци единствено откриле појава на ниска инциденца на дуоденални тумори при екстремно високи дози кај глувците. Овие тумори најверојатно немаат значење за луѓето.

Студиите за репродуктивна токсичност кај стаорци и зајаци не покажале ефекти врз параметрите на парењето, плодноста, бременоста или фетусот. Сепак, тенофовир дисопроксил ги намалил индексот на виталност и телесната тежина на кученцата во студијата за перинатална и постнатална токсичност, при токсични дози од мајката.

Комбинација на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил



Во студиите за генотоксичност и токсичност на повторена доза во траење од еден месец или помалку, со комбинацијата на емтрицитабин и тенофовир дисопроксил не било откриено влошување на токсиколошките ефекти, во споредба со студиите со поединечните компоненти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

прежелатиниран скроб
кроскармелоза натриум
лактоза монохидрат
микрокристална целулоза
натриум стеарил фумарат
стеаринска киселина

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза 5 cP
титаниум диоксид (E171)
макрогол
боја: indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

Рокот на употреба по првото отварање на шишето е 2 месеци.

6.4 Начин на чување

HDPE шише

Да се чува на температура до 30°C.

Шишето да се чува добро затворено за да се заштити од влага и светлина.

6.5 Пакување

Шише од полиетилен со висока густина (HDPE) и перфорирано затварање со заштита од отварање за деца од полипропилен, во кое е додаден силика гел десикант.

Големини на пакувањето: 30 филм-обложени таблети (1x 30) и 90 филм-обложени таблети (3 x 30).

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија



8. **БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**
30 филм-обложени таблети: 11-5771/1
90 филм-обложени таблети: 11-5772/1
9. **ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ
НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**
05.06.2018/14.06.2023
10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Јули 2023

