

1. IME ZDRAVILA

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoprosiltenofovirata (kar ustreza 291,22 mg dizoprosiltenofovirijevega fosfata ali 136 mg tenofovirja).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zelene do svetlo zelene ovalne filmsko obložene tablete, s približnimi dimenzijami 18 mm x 10 mm, z vtisnjeno oznako "E T" na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1:

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva je indicirano v kombinirani protiretrovirusni terapiji za zdravljenje odraslih, okuženih z virusom HIV-1 (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva je indicirano tudi za zdravljenje mladostnikov, okuženih z virusom HIV-1, z odpornostjo ali toksičnostmi na NRTI, zaradi katere uporaba zdravil prve izbire ni mogoča, starih od 12 do < 18 let (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Zaščita pred izpostavitvijo (PrEP):

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva je indicirano za zaščito pred izpostavitvijo ob hkratnem upoštevanju varnega spolnega vedenja, za zmanjšanje tveganja za spolno pridobljeno okužbo z virusom HIV-1 pri odraslih in mladostnikih z visokim tveganjem (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva mora uvesti zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Zdravljenje okužbe z virusom HIV pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg: ena tableta, enkrat dnevno.

Preprečevanje okužbe z virusom HIV pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg: Ena tableta, enkrat dnevno.

Zdravila s posamezno učinkovino emtricitabina in dizoprosiltenofovirata so na voljo za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1, če je treba prekiniti terapijo ali prilagoditi odmerek ene od učinkovin

zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva. Upoštevajte povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Če se izpusti odmerek zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva v roku 12 ur od časa, ko se ga običajno vzame, je treba vzeti zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljevati z običajnim režimom odmerjanja. Če se izpusti odmerek zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva za več kot 12 ur in je že skoraj čas za naslednji odmerek, se izpuščenega odmerka ne sme vzeti in se nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če v roku 1 ure od jemanja zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva pride do bruhanja, je potrebno vzeti drugo tableto. Če pride do bruhanja več kot 1 uro po jemanju zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva, se ne sme vzeti drugega odmerka.

Posebne populacije

Starejši: Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara: Emtricitabin in tenofovir se izločata preko ledvic in pri posameznikih z ledvično disfunkcijo izpostavljenost emtricitabinu in tenofovirju naraste (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Odrasli z ledvično okvaro:

Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva se sme uporabljati samo pri posameznikih z očistkom kreatinina (CrCl) < 80 ml/min, če se oceni, da morebitne koristi odtehtajo morebitna tveganja. Glejte preglednico 1.

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje pri odraslih z ledvično okvaro

	Zdravljenje okužbe s HIV-1	Zaščita pred izpostavitvijo
Blaga ledvična okvara (CrCl 50–80 ml/min)	Omejeno število podatkov iz kliničnih študij podpira odmerjanje zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva enkrat dnevno (glejte poglavje 4.4).	Omejeno število podatkov iz kliničnih študij podpira odmerjanje zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva enkrat dnevno pri posameznikih, ki niso okuženi s HIV-1, s CrCl 60–80 ml/min. Uporaba emtricitabina in dizoproksiltenofovirata se ne priporoča pri posameznikih, ki niso okuženi z virusom HIV-1, s CrCl < 60 ml/min, ker pri tej populaciji študije niso bile opravljene (glejte poglavji 4.4 in 5.2).
Zmerna ledvična okvara (CrCl 30–49 ml/min)	Priporočljiv je odmerek zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva vsakih 48 ur, kar temelji na podatkih o farmakokinetiki enkratnih odmerkov za emtricitabin in dizoproksiltenofovirat pri osebah, ki niso okužene s HIV, z različnimi stopnjami ledvične okvare (glejte poglavje 4.4).	Uporaba zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva se pri tej populaciji ne priporoča.
Huda ledvična okvara (CrCl < 30 ml/min) in bolniki na hemodializi	Zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva se ne priporoča, ker ustreznega znižanja odmerka ni mogoče doseči s kombinirano tableto.	Uporabe zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva se pri tej populaciji ne priporoča.

Pediatrični bolniki z ledvično okvaro:

Uporabe zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, starih manj kot 18 let, z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost emtricitabina in dizoprosiltenofovirata pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Peroralna uporaba. Priporočljivo je, da se zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva jemlje s hrano.

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva se lahko raztopi v približno 100 ml vode, pomarančnega ali grozdnega soka in se ga nemudoma popije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva za zaščito pred izpostavitvijo pri posameznikih z neznanim ali potrjenim statusom okužbe z virusom HIV-1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki, okuženi z virusom HIV-1, ki so nosilci mutacij

Uporabi kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata se je treba izogniti pri predhodno zdravljenih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki so nosilci mutacije K65R (glejte poglavje 5.1).

Splošna strategija za preprečevanje okužbe z virusom HIV-1

Kombinacija emtricitabina in dizoprosiltenofovirata ni vedno učinkovita pri preprečevanju okužbe s HIV-1. Čas do začetka zaščite po uvedbi kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata ni znan.

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva se sme uporabljati samo za zaščito pred izpostavitvijo kot del splošne strategije za preprečevanje okužbe z virusom HIV-1, vključno z uporabo drugih ukrepov za preprečevanje HIV-1 (npr. dosledna in pravilna uporaba kondomov, zavedanje okužbe z virusom HIV-1, redno testiranje za druge spolno prenosljive okužbe).

Tveganje za rezistenco pri neodkriti okužbi z virusom HIV-1:

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva se sme uporabljati samo za zmanjšanje tveganja za okužbo z virusom HIV-1 pri posameznikih, ki so potrjeno HIV negativni (glejte poglavje 4.3). Za zaščito pred izpostavitvijo je treba med jemanjem zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva pri posameznikih redno (npr. najmanj vsake 3 mesece) ponovno potrditi, da so HIV negativni, z uporabo kombiniranega testa na antigen/protitelesa.

Samo zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva ne predstavlja popolnega režima za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 in mutacije HIV-1, povezane z rezistenco, so se pojavile pri posameznikih z neodkrito okužbo z virusom HIV-1, ki jemljejo kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata v monoterapiji.

Če so prisotni klinični simptomi akutne virusne okužbe in obstaja sum na nedavno (< 1 mesec) izpostavljenost virusu HIV-1, je treba uporabo zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva zamakniti za najmanj en mesec in ponovno potrditi stanje okužbe z virusom HIV-1, preden se začne zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva jemati za zaščito pred izpostavitvijo.

Pomembnost adherence:

Posamezniki, ki niso okuženi z virusom HIV-1, potrebujejo svetovanje za strogo upoštevanje priporočenega režima odmerjanja zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva. Učinkovitost zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva za zmanjšanje tveganja za okužbo z virusom HIV-1 je v veliki meri odvisna od adherence, kar prikazujejo merljive koncentracije učinkovin v krvi.

Bolniki, okuženi z virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV–1, s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za hude in potencialno usodne neželene učinke na delovanje jeter. Za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) ali virusom hepatitisa C (HCV), naj zdravniki upoštevajo trenutno veljavne smernice za zdravljenje HIV.

Varnost in učinkovitost kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata za zaščito pred izpostavitvijo pri bolnikih z okužbo z virusom HBV ali HCV nista bili ugotovljeni.

V primeru sočasne protivirusne terapije hepatitisa B ali C upoštevajte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti teh zdravil. Glejte tudi poglavje *Uporaba z ledipasvirjem in sofosbuvirjem ali sofosbuvirjem in velpatasvirjem* v nadaljevanju.

Tenofovir (dizoproksiltenofovirat) je indiciran za zdravljenje okužbe z virusom HBV. Emtricitabin je v farmakodinamičnih študijah pokazal delovanje proti virusu HBV, vendar varnost in učinkovitost kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata nista bili posebej ugotovljeni pri bolnikih s kronično okužbo z virusom HBV.

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva pri bolnikih z okužbo z virusom HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolniki z okužbo z virusom HBV, ki prekinajo zdravljenje z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva, potrebujejo natančno spremljanje z ustreznimi kliničnimi in laboratorijskimi preiskavami še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja. Zdravljenje hepatitisa B se lahko ponovno uvede, če je bolnik ustrezen kandidat. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo prekinitev zdravljenja ni priporočena, saj poslabšanje hepatitisa po zdravljenju lahko povzroči jetrno dekompenzacijo.

Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost zdravila kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata nista bili ugotovljeni pri bolnikih s pomembno jetrno boleznijo. Farmakokinetične lastnosti tenofovirja so preučevali pri bolnikih z jetrno okvaro in ugotovili, da prilagoditev odmerka ni potrebna. Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina niso preučevali pri bolnikih z jetrno okvaro. Na osnovi minimalne jetrne presnove in izločanja emtricitabina preko ledvic je malo verjetno, da bi bila pri bolnikih z jetrno okvaro potrebna prilagoditev odmerka kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki z okužbo z virusom HIV–1, s preeksistentno okrnjeno funkcijo jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombinirane protiretrovirusne terapije (combination antiretroviral therapy, CART) več motenj v delovanju jeter. Takšni bolniki potrebujejo spremljanje v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Učinki na kosti in ledvice pri odraslih

Učinki na ledvice

Emtricitabin in tenofovir se primarno izločata preko ledvic s kombinacijo glomerularne filtracije in aktivne tubulne sekrecije. Pri klinični uporabi dizoproksiltenofovirata so poročali o ledvični odpovedi, ledvični okvari, zvišanem kreatininu, hipofosfatemiji in proksimalni tubulopatiji (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje delovanja ledvic

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva za zdravljenje okužbe z virusom HIV–1 ali za uporabo za zaščito pred izpostavitvijo se priporoča izračun čistka kreatinina pri vseh posameznikih.

Pri posameznikih brez dejavnikov tveganja za okvaro ledvic je spremljanje delovanja ledvic (očistek kreatinina in vrednost serumskega fosfata) priporočljivo po dveh do štirih tednih uporabe, po treh mesecih uporabe in zatem vsake tri do šest mesecev.

Pri posameznikih z dejavniki tveganja za okvaro ledvic je potrebno pogostejše spremljanje delovanja ledvic.

Glejte tudi poglavje *Sočasna uporaba drugih zdravil* v nadaljevanju.

Obravnava ledvic pri bolnikih, okuženi z virusom HIV-1:

Če je vrednost serumskega fosfata < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ali se očistek kreatinina zmanjša na < 50 ml/min, je pri vsakem bolniku, ki prejema kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata, treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Pri bolnikih z zmanjšanjem očistka kreatinina na < 50 ml/min ali z zmanjšanjem serumskega fosfata na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata. Enako velja tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Varnost kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata za ledvice pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 80 ml/min), okuženih z virusom HIV-1, so preučevali v zelo omejenem obsegu. Intervale med odmerki je priporočljivo prilagoditi pri bolnikih s HIV-1, ki imajo očistek kreatinina med 30 in 49 ml/min (glejte poglavje 4.2). Majhno število podatkov iz kliničnih študij nakazuje, da podaljšani interval med odmerki ni optimalen in lahko vodi v povečano toksičnost in možnost nezadostnega odziva. Nadalje je imela v majhni klinični študiji podskupina bolnikov z očistkom kreatinina med 50 in 60 ml/min, ki je prejela dizoprosiltenofovirat v kombinaciji z emtricitabinom vsakih 24 ur, 2–4-krat večjo izpostavljenost tenofovirju in poslabšanje delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2). Zato je treba skrbno oceniti razmerje med koristmi in tveganjem pri uporabi kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata pri bolnikih z očistkom kreatinina < 60 ml/min in skrbno spremljati delovanje ledvic. Poleg tega je treba skrbno spremljati klinični odziv na zdravljenje pri bolnikih, ki prejema kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata s podaljšanim intervalom med odmerki. Uporabe kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata se ne priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, ker ustreznega zmanjšanja odmerka ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Obravnava ledvic pri zaščiti pred izpostavitvijo:

Kombinacija emtricitabina in dizoprosiltenofovirata ni bila preučevana pri posameznikih, ki niso okuženi z virusom HIV-1, z očistkom kreatinina < 60 ml/min in se zato ne priporoča za uporabo pri tej populaciji. Če je vrednost serumskega fosfata < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ali se očistek kreatinina zmanjša na < 60 ml/min, je pri vsakem posamezniku, ki prejema kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata za zaščito pred izpostavitvijo, treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Pri posameznikih z zmanjšanjem očistka kreatinina na < 60 ml/min ali z zmanjšanjem serumskega fosfata na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) je treba razmisliti o prekinitvi uporabe kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata. Enako velja tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Učinki na kosti:

Anomalije na kosteh, kot je osteomalacija, ki se lahko kaže kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in ki lahko redko prispeva k zlomom, so lahko povezane s proksimalno ledvično tubulopatijo, ki jo povzroča dizoprosiltenofovirat (glejte poglavje 4.8).

Dizoprosiltenofovirat lahko povzroči tudi zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG). V 144 tednov trajajoči kontrolirani klinični študiji pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, v kateri so primerjali dizoprosiltenofovirat in stavudin v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom pri

predhodno nezdravljenih bolnikih s protiretrovirusnimi zdravili, so pri obeh skupinah opazili majhno zmanjšanje MKG kolka in hrbtenice. Zmanjšanje MKG hrbtenice in spremembe kostnih biomarkerjev od začetne vrednosti so bile po 144 tednih pomembno večje v skupini, ki se je zdravila z dizoprosiltenofoviratom. Zmanjšanje MKG v kolku je bilo do 96. tedna značilno večje v tej skupini. Vseeno pa v obdobju 144 tednov v tej študiji ni bilo povečanega tveganja za zlome ali znakov klinično pomembnih nepravilnosti na kosteh.

V drugih študijah (prospektivne in presečne) so najbolj izrazito zmanjšanje MKG opazili pri bolnikih, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom z okrepljenim zaviralcem proteaze. Na splošno je treba ob upoštevanju anomalij na kosteh, povezanih z dizoprosiltenofoviratom, in omejenih dolgoročnih podatkov o vplivu dizoprosiltenofovira na zdravje kosti in tveganje za zlom pri bolnikih z osteoporozo, pri katerih je tveganje za zlome veliko, razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Pri sumu na pojav anomalij na kosteh ali njihovem odkritju je potrebno ustrezno posvetovanje

Kombinacija emtricitabina in dizoprosiltenofovira za zaščito pred izpostavitvijo:

V klinični študiji, ki je vključevala posameznike, ki niso bili okuženi z virusom HIV-1, so opazili majhno zmanjšanje MKG. V študijo je bilo vključenih 498 oseb moškega spola. Pri moških, ki so vsak dan prejeli kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovira za zaščito (n = 247) v primerjavi s placebom (n = 251) so bile povprečne spremembe MG od začetka študije do 24. tedna na kolkih, hrbtenici, vratu in trohantru stegenice od -0,4 % do -1,0 %.

Učinki na kosti in ledvice pri pediatrični populaciji

Z dolgoročnimi učinki dizoprosiltenofovira na ledvice in kosti med zdravljenjem okužbe s HIV-1 v pediatrični populaciji in dolgoročnimi učinki kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira na ledvice in kosti ob zaščiti pred izpostavitvijo pri neokuženih mladostnikih so povezane negotovosti (glejte poglavje 5.1).

Tudi reverzibilnosti toksičnosti za ledvice po prenehanju zdravljenja HIV-1 z izoprosiltenofoviratom ali po prekinitvi uporabe kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira za zaščito pred izpostavitvijo ni mogoče z gotovostjo določiti.

Zato se priporoča multidisciplinarni pristop, s katerim se za vsakega posameznega bolnika ustrezno presodi o razmerju med koristmi in tveganji zdravljenja, sprejme odločitev glede ustreznega spremljanja med zdravljenjem (vključno z odločitvijo o prenehanju zdravljenja) ter razmisli o potrebi po dodatnem zdravljenju.

Pri uporabi kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira pri posameznikih za zaščito pred izpostavitvijo je treba ob vsakem obisku ponovno oceniti, ali so še vedno močno izpostavljeni tveganju za okužbo z virusom HIV-1. Tveganje za okužbo z virusom HIV-1 je treba presoditi glede na možne učinke na ledvice in kosti pri dolgotrajni uporabi kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira.

Učinki na ledvice:

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 12 let, okuženih z virusom HIV-1, so v klinični študiji GS-US-104-0352 poročali o neželenih učinkih na ledvice, skladnih s proksimalno renalno tubulopatijo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Spremljanje delovanja ledvic

Ledvično funkcijo (očistek kreatinina in serumski fosfat) je treba pred zdravljenjem ovrednotiti, nato pa med zdravljenjem spremljati kot pri odraslih osebah, okuženih z virusom HIV-1 (glejte zgoraj).

Obravnava ledvic

Če je potrjena vrednost serumskega fosfata < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) pri katerem koli pediatričnem bolniku, ki dobiva kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovira, je treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Ob odkritju nenormalnega delovanja

ledvic ali sumu nanj se je treba posvetovati z nefrologom in razmisliti o prekinitvi zdravljenja. O prekinitvi zdravljenja s kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Sočasna uporaba in tveganje toksičnosti za ledvice

Veljajo enaka priporočila kot pri odraslih (glejte spodnje poglavje Sočasno dajanje drugih zdravil).

Ledvična okvara

Uporabe kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro se ne priporoča (glejte poglavje 4.2). Kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata ni dovoljeno uvesti pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro, pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem s kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata razvije ledvična okvara, pa je treba zdravljenje prekiniti.

Učinki na kosti

Dizoproksiltenofovirat lahko povzroči zmanjšanje MKG (mineralna kostna gostota). Učinki sprememb v MKG zaradi dizoproksiltenofovirata na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za prihodnje zlome niso gotovo znani (glejte poglavje 5.1).

Ob odkritju kostnih nenormalnosti ali sumu nanje pri pediatričnih bolnikih se je treba posvetovati z endokrinologom in/ali nefrologom.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zveča koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih s HIV–1, ki se zdravijo s kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata ali s katero koli drugo obliko protiretrovirusne terapije, lahko še vedno pride do oportunistične okužbe in drugih zapletov okužbe z virusom HIV. Takšne bolnike mora zato skrbno klinično spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s HIV s pridruženimi obolenji.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata in nefrotoksičnega zdravila neizogibna, je treba tedensko nadzirati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih s HIV-1, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom in z dejavniki tveganja za ledvično disfunkcijo, so po uvedbi velikih odmerkov ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. Pri sočasnem jemanju kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata z NSAID je potrebno spremljati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih s HIV–1, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom v kombinaciji z ritonavirjem ali kobicistatom okrepljenim zaviralcem proteaze, so poročali o večjem tveganju za ledvično okvaro. Pri teh bolnikih je treba ledvično funkcijo skrbno spremljati (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih s HIV–1 z dejavniki tveganja za okvaro ledvic je treba sočasno uporabo dizoprosiltenofovirata z okrepljenimi zaviralci proteaze skrbno pretehtati.

Kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata se ne sme dajati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, dizoprosiltenofovirat, alafenamidtenofovirat ali druge analoge citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.5). Kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata se ne sme sočasno uporabljati z dipivoksiladefoviratom.

Uporaba z ledipasvirjem in sofosbuvirjem, sofosbuvirjem in velpatasvirjem ali sofosbuvirjem, velpatasvirjem in voksilaprevirjem

Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem poveča koncentracije tenofovirja v plazmi, še posebej, če se uporablja skupaj z zdravljenjem HIV, ki vključuje dizoprosiltenofovirat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat).

Varnost dizoprosiltenofovirata skupaj z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem ni bila ugotovljena. Upoštevati je treba razmerje med tveganjem in koristjo, povezano s sočasnim dajanjem, še posebej pri bolnikih s povečanim tveganjem za ledvično odpoved. Pri bolnikih, ki prejemajo ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir sočasno z dizoprosiltenofoviratom in okrepljenim zaviralcem proteaze HIV, je treba spremljati možne neželene učinke, povezane z dizoprosiltenofoviratom.

Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina:

Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Tritirno zdravljenje z nukleozidom

Obstajajo poročila o visoki stopnji virološkega neuspeha in pojavu rezistence v obeh primerih v zgodnji fazi, kadar se je dizoprosiltenofovirat kombiniral z lamivudinom in abakavirjem kakor tudi z lamivudinom in didanozinom kot režim zdravljenja enkrat na dan. Med lamivudinom in emtricitabinom obstaja velika strukturna podobnost in tudi podobnosti v farmakokinetiki in

farmakodinamiki teh dveh zdravil. Zato je možno opaziti enake težave pri jemanju kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata s tretjim analogom nukleozidov.

Starejši

Kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata niso preučevali pri posameznikih, starejših od 65 let. Obstaja večja verjetnost, da je ledvična funkcija pri posameznikih, starejših od 65 let, zmanjšana, zato je pri dajanju kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata starejšim ljudem potrebna previdnost.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije interakcij so izvedli le pri odraslih.

Ker ta kombinacija vsebuje emtricitabin in dizoprosiltenofovirat, se pri uporabi kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata lahko pojavi medsebojno delovanje, ki so ga opazili pri uporabi teh učinkovin posamezno. Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofovirja se v stanju dinamičnega ravnovesja niso spremenile, če sta bila emtricitabin in dizoprosiltenofovirat dana sočasno ali vsak posamezno.

In vitro in klinične študije farmakokinetičnih interakcij so pokazale, da je možnost za s CYP450 posredovane interakcije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata z drugimi zdravili majhna.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili ni priporočljiva

Kot fiksne kombinacije se emtricitabina in dizoprosiltenofovirata ne sme sočasno uporabljati z drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, dizoprosiltenofovirat, alafenamidtenofovirat ali druge analoge citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.4).

Kombinacija emtricitabina in dizoprosiltenofovirata se ne sme sočasno uporabljati z dipivoksiladefoviratom.

Didanozin: Sočasna uporaba kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in preglednico 2).

Zdravila, ki se izločajo preko ledvic: Ker se emtricitabin in tenofovir izločata predvsem preko ledvic, sočasna uporaba kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata in zdravil, ki zmanjšujejo delovanje ledvic ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo (npr. cidofovir), lahko poveča serumske koncentracije emtricitabina, tenofovirja in/ali sočasno uporabljenih zdravil.

Kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil. Nekateri primeri vključujejo aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interlevkin-2, vendar pa niso omejeni le nanje (glejte poglavje 4.4).

Druge interakcije

Interakcije med učinkovinami fiksne kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata ali njegovo(-imi) posamično(-imi) učinkovino(-ami) in drugimi zdravili so navedene v preglednici 2 (povečanje je označeno z znakom "↑", zmanjšanje z "↓", brez spremembe z "↔", dvakrat na dan z "b.i.d." in enkrat na dan pa s "q.d."). 90 % intervali zaupanja so prikazani v oklepajih, če so na voljo.

Preglednica 2: Interakcije med fiksno kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata ali njegovo(-imi) posamično(-imi) učinkovino(-ami) ter drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90 % intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe s kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
PROTIMIKROBNE UČINKOVINE		
Protiretrovirusne učinkovine		
Zaviralci proteaz		
atazanavir/ritonavir/ dizoproksiltenofovirat (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 do ↑ 10) tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
darunavir/ritonavir/ dizoproksiltenofovirat (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
lopinavir/ritonavir/ dizoproksiltenofovirat (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 do ↑ 66)	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)		
didanozin/dizoproksiltenofovirat	Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu. za 40–60 %.	Sočasna uporaba kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu lahko poveča neželene učinke, povezane z didanozinom.
didanozin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina pri odmerku 400 mg na dan je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem

		števila celic CD4, morda zaradi znotrajcelične interakcije, ki je povečala količino fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Sočasno zdravljenje z zmanjšanim odmerkom didanozina (250 mg) in dizoprosiltenofoviratom je bilo v več preizkušeni kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV 1 povezano s poročili o visoki stopnji virološkega neuspeha.
lamivudin/dizoprosiltenofovirat	lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % do ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 do ↓ 12) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 do ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 do ↑ 108) C _{min} : n/i	Lamivudin in kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira se ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).
efavirenz/dizoprosiltenofovirat	efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 do ↑ 2) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 do ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 do ↑ 22) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB		
Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa B (HBV)		
dipivoksiladefovir/dizoprosiltenofovirat	dipivoksiladefovir: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 do ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 do ↓ 0) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 do ↑ 6) C _{min} : n/i	Dipivoksiladefovir in kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira se ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).
Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa C (HCV)		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg q.d.) ¹	ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 do ↑ 121) C _{max} : ↑ 68 % (↑ 54 do ↑ 84) C _{min} : ↑ 118 % (↑ 91 do ↑ 150) sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (↑ 34 do ↑ 49) atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % (↑ 45 do ↑ 84)	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovira, ledipasvirja/sofosbuvirja in atazanavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovira ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.

	<p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37 do ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38 do ↑ 57)</p>	<p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 do ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 do ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 do ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 do ↑ 70)</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovira v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovira, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovira ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovira lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>

	<p>C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 do ↑ 197)</p>	
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 % (↑ 74 do ↑ 110)</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + dolutegravir (50 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)</p>	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 do ↑ 71) C_{max}: ↑ 61 % (↑ 51 do ↑ 72) C_{min}: ↑ 115 % (↑ 105 do ↑ 126)</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno)+ atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) +</p>	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²:</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata,</p>

emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 37 do ↑ 49) velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 do ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 41 do ↑ 71) C_{min}: ↑ 301 % (↑ 257 do ↑ 350) atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % (↑ 20 do ↑ 61) ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % (↑ 15 do ↑ 44) emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (↑ 43 do ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (↑ 31 do ↑ 48)</p>	<p>sofosbuvirja/velpatasvirja in atazanavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 do ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46 do ↓ 29) GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 do ↓ 11) C_{min}: ↔ darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 do ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 do ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 do ↑ 59)</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 do ↓ 22) GS-331007: AUC: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29) AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir:</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in lopinavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom,</p>

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 do ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 do ↑ 85) lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 do ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>vklučno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + raltegravir (400 mg dvakrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % (↓ 58 do ↑ 48) emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 do ↑ 45) C_{max}: ↑ 46 % (↑ 39 do ↑ 54) C_{min}: ↑ 70 % (↑ 61 do ↑ 79)</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 do ↓ 48) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Pri sočasni uporabi sofosbuvirja/velpatasvirja in efavirenza se pričakuje zmanjšanje koncentracije velpatasvirja v plazmi. Sočasna uporaba sofosbuvirja/velpatasvirja z režimom zdravljenja z efavirenzom ni priporočena.</p>

	<p>tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 do ↑ 143)</p>	
<p>sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)</p>	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 do ↑ 46) C_{max}: ↑ 44 % (↑ 33 do ↑ 55) C_{min}: ↑ 84 % (↑ 76 do ↑ 92)</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg enkrat dnevno)³ + darunavir (800 mg enkrat dnevno) + ritonavir (100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)</p>	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasnega dajanja dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene učinke, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z motnjami delovanja ledvic. Varnost dizoproksiltenofovirata, uporabljenega s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom), ni bila dokazana. Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>

	C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max} : ↑ 48 % C_{min} : ↑ 47 %	
sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max} : ↓ 19 % (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↓ 23 % (↓ 30 do ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 25 % (↑ 8 do ↑ 45) C_{min} : ↔	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva.
ribavirin/dizoproksiltenofovirat	ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 do ↑ 32) C_{max} : ↓ 5 % (↓ 11 do ↑ 1) C_{min} : n/i	Prilagoditev odmerka ribavirina ni potrebna.
Protivirusna zdravila za zdravljenje virusa herpesa		
famciklovir/emtricitabin	famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 do ↓ 1) C_{max} : ↓ 7 % (↓ 22 do ↑ 11) C_{min} : n/i emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 do ↓ 1) C_{max} : ↓ 11 % (↓ 20 do ↑ 1) C_{min} : n/i	Prilagoditev odmerka famciklovirja ni potrebna.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifampicin/dizoproksiltenofovirat	tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 do ↓ 8) C_{max} : ↓ 16 % (↓ 22 do ↓ 10) C_{min} : ↓ 15 % (↓ 12 do ↓ 9)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestim/etinilestradiol/dizoproksiltenofovirat	norgestim: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 do ↑ 34) C_{max} : ↓ 5 % (↓ 27 do ↑ 24) C_{min} : n/i etinilestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 do ↑ 0) C_{max} : ↓ 6 % (↓ 13 do ↑ 0) C_{min} : ↓ 2 % (↓ 9 do ↑ 6)	Prilagoditev odmerka norgestimata/etinilestradiola ni potrebna.
IMUNOSUPRESIVI		
takrolimus/dizoproksiltenofovirat/emtricitabin	takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 do ↑ 11) C_{max} : ↑ 3 % (↓ 3 do ↑ 9) C_{min} : n/i	Prilagoditev odmerka takrolimusa ni potrebna.

	emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 do ↓ 5) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 do ↑ 27) C _{min} : n/i	
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
metadon/dizoprosiltenofovirat	metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 do ↑ 14) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka metadona ni potrebna.

n/i = ni izračuna

N/A = navedba smiselno ni potrebna

¹ Podatki na podlagi sočasnega odmerjanja ledipasvirja/sofosbuvirja. Nestalno odmerjanje (na 12 ur) je podalo podobne rezultate.

² Prevladujoči presnovek sofosbuvirja v obtoku

³ Študijo so izvedli z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje izpostavljenosti voksilaprevirju, ki se pričakuje pri bolnikih z okužbo s HCV.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov pri nosečnicah (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacije ali fetoneonatalno toksičnost povezane z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom. Študije emtricitabina in dizoprosiltenofovira na živalih ne kažejo škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zato se lahko pretehta možnost uporabe kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira med nosečnostjo, če je potrebno.

Dojenje

Pokazalo se je, da se emtricitabin in tenofovir izločata v materino mleko. Podatki o učinku emtricitabina in tenofovira na dojene novorojenčke/otroke so nezadostni. Zato se kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira med dojenjem ne sme uporabljati.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira za ljudi. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov emtricitabina ali dizoprosiltenofovira na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar je bolnike potrebno opozoriti, da se lahko v času zdravljenja z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom pojavi omotičnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Okužba z virusom HIV-1: Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali v odprti, randomizirani klinični študiji pri odraslih (GS-01-934, glejte poglavje 5.1), in ki sta bila verjetno oziroma morda povezana z emtricitabinom in/ali dizoprosiltenofoviratom, sta bila navzea (12 %) in driska (7 %). Varnostni profil emtricitabina in dizoprosiltenofovira v tej študiji je bil skladen s predhodnimi izkušnjami s tema učinkovinama, ko so bolniki vsako od njiju prejeli z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Zaščita pred izpostavitvijo: Za kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovira niso bili ugotovljeni nobeni novi neželeni učinki v dveh randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah

(iPrEx, Partners PrEP), v katerih je 2.830 odraslih, ki niso bili okuženi s virusom HIV–1, prejelo kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata enkrat na dan za zaščito pred izpostavitvijo. Bolnike so spremljali povprečno 71 oziroma 87 tednov. Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali v skupini, ki je prejela kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata v študiji iPrEx, je bil glavobol (1 %).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Spodaj v preglednici 3 so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni neželeni učinki, ki so vsaj možno povezani z zdravljenjem s sestavinama kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata na podlagi kliničnih preskušanj pri bolnikih okuženih z virusom HIV–1 in izkušenj v obdobju trženja zdravila. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je definirana kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) ali redki neželeni učinki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 3: Povzetek neželenih učinkov, povezanih s posameznima učinkovinama kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata na podlagi izkušenj iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila

Pogostnost	emtricitabin	dizoproksiltenofovirat
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>		
Pogosto:	nevtropenija	
Občasno:	anemija ²	
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>		
Pogosto:	alergijska reakcija	
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>		
Zelo pogosto:		hipofosfatemija ¹
Pogosto:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Občasno:		hipokaliemija ¹
Redko:		laktacidoza
<i>Psihiatrične motnje:</i>		
Pogosto:	nespečnost, nenavadne sanje	
<i>Bolezni živčevja:</i>		
Zelo pogosto:	glavobol	omotičnost
Pogosto:	omotičnost	glavobol
<i>Bolezni prebavil:</i>		
Zelo pogosto:	driska, navzea	driska, bruhanje, navzea
Pogosto:	zvišana amilaza vključno z zvišano pankreasno amilazo, povišanje serumske lipaze, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija	bolečine v trebuhu, napenjanje, flatulenca
Občasno:		pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>		
Pogosto:	zvišana serumska aspartat- aminotransferaza (AST) in/ali zvišana serumska alanin- aminotransferaza (ALT), hiperbilirubinemija	povišane transaminaze
Redko:		hepatična steatoza, hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>		
Zelo pogosto:		izpuščaj
Pogosto:	vezikulobulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj,	

	makulopapulozni izpuščaj, rdečica, pruritus, urtikarija, sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) ²	
Občasno:	angioedem ³	
Redko:		angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>		
Zelo pogosto:	povišanje kreatin-kinaze	
Občasno:		rabdomioliza ¹ , mišična oslabelost ¹
Redko:		osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) ^{1,3} , miopatija ¹
<i>Bolezni sečil:</i>		
Občasno:		povišan kreatinin, proteinurija, proksimalna ledvična tubulopatija vključujoč Fanconijev sindrom
Redko:		ledvična odpoved (akutna in kronična), akutna tubularna nekroza, nefritis (vključno z akutnim intersticijskim nefritisom) ³ , nefrogeni insipidusni diabetes
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>		
Zelo pogosto:		astenija
Pogosto:	bolečina, astenija	

¹ Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. V odsotnosti tega stanja se ne obravnava kot vzročno povezan z dizoproksiltenofoviratom.

² Pri pediatričnih bolnikih je bila ob jemanju emtricitabina anemija pogosta in sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) zelo pogosta.

³ Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila, vendar ga v randomiziranih kontroliranih kliničnih preskušanjih pri odraslih ali v kliničnih preskušanjih emtricitabina pri otrocih z virusom HIV ali v randomiziranih kontroliranih kliničnih preskušanjih dizoproksiltenofovirata ali v podaljšanem programu dostopanja do dizoproksiltenofovirata niso opazili. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih emtricitabinu v randomiziranih kontroliranih kliničnih preskušanjih (n = 1.563) ali dizoproksiltenofoviratu v randomiziranih kontroliranih kliničnih preskušanjih in podaljšanem programu dostopanja (n = 7.319).

Opis izbranih neželenih učinkov

Ledvična okvara: Ker lahko kombinacija emtricitabina in dizoproksiltenofovirata povzroči ledvično poškodbo, se priporoča nadziranje ledvične funkcije (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Proksimalna ledvična tubulopatija je po ukinitvi dizoproksiltenofovirata običajno izzvenela ali se je izboljšala. Vendar pa pri nekaterih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, upad očistka kreatinina ni povsem izzvenel, kljub prekinitvi zdravljenja s dizoproksiltenofoviratom. Pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro (kot so bolniki z dejavniki tveganja za okvaro ledvic ob izhodišču, napredovalo okužbo z virusom HIV ali bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila) je tveganje za nepopolno okrevanje ledvične funkcije kljub prekinitvi uporabe dizoproksiltenofovirata večje (glejte poglavje 4.4).

Laktacidoza: Pri uporabi dizoproksiltenofovirata samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o primerih laktacidoze. Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki, kot je dekompenzirana bolezen jeter, in bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da povzročajo laktacidozo, je pri zdravljenju z dizoproksiltenofoviratom povečano tveganje za hudo laktacidozo, vključno s smrtnimi izidi.

Presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije: Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza: Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo okužbo z virusom HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Ocena neželenih učinkov, povezanih z emtricitabinom, temelji na izkušnjah iz treh pediatričnih študij (n = 169) s predhodno nezdravljenimi (n = 123) in predhodno zdravljenimi (n = 46) pediatričnimi bolniki, okuženimi z virusom HIV, starimi od 4 mesece do 18 let, ki so se zdravili z emtricitabinom v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali pri odraslih, sta se anemija (9,5 %) in obarvanje kože (31,8 %) pogosteje pojavljala v kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih (glejte poglavje 4.8, *Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici*).

Ocena neželenih učinkov, povezanih z dizoprosiltenofoviratom, temelji na dveh randomiziranih preskušanjih (študiji GS-US-104-0321 in GS-US-104-0352) pri 184 pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1 (starih od 2 do < 18 let), ki so 48 tednov prejeli dizoprosiltenofovirat (n = 93) ali placebo/aktivno primerjavo (n = 91) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom, so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah dizoprosiltenofovira pri odraslih (glejte poglavje 4.8 *Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici* in 5.1).

Pri pediatričnih bolnikih so poročali o zmanjšanju MKG. Pri mladostnikih, okuženih z virusom HIV-1 (starih od 12 do < 18 let), so opazili manjše Z-vrednosti MKG pri osebah, ki so prejemale dizoprosiltenofovirat, kot pri osebah, ki so prejemale placebo. Pri otrocih, okuženih z virusom HIV-1 (starih od 2 do 15 let), so opazili manjše Z-vrednosti MKG pri osebah, ki so prešle na zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom, kot pri osebah, ki so ostale na režimu zdravljenja, ki je vključeval stavudin ali zidovudin (glejte poglavje 4.4 in 5.1).

V študiji GS-US-104-0352 je bilo 89 pediatričnih bolnikov, okuženih z virusom HIV-1, z mediano starosti 7 let (razpon od 2 do 15 let) izpostavljenih dizoprosiltenofoviratu za mediano obdobje 331 tednov. Osem od 89 bolnikov (9,0 %) je zdravljenje s študijskim zdravilom prekinilo zaradi ledvičnih neželenih učinkov. Pri petih osebah (5,6 %) so bili laboratorijski izsledki klinično skladni s proksimalno ledvično tubulopatijo; 4 med njimi so zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom prekinili. Sedem bolnikov je imelo ocenjene vrednosti hitrosti glomerularne filtracije (GFR, glomerular filtration rate) med 70 in 90 ml/min/1,73 m². Med njimi se je pri 3 bolnikih med zdravljenjem pojavilo klinično pomembno zmanjšanje ocenjene vrednosti GFR, ki se je po ukinitvi dizoprosiltenofovira izboljšala.

Druge posebne skupine bolnikov

Posamezniki z ledvično okvaro: Ker lahko dizoprosiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno nadziranje ledvične funkcije pri vseh odraslih z ledvično okvaro, ki se zdravijo s kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovira (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Uporabe zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Teva se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Bolniki s sočasno okužbo z virusom HIV/HBV ali HCV: Neželeni učinki emtricitabina in dizoprosiltenofovira v študiji GS-01-934 pri omejenem številu bolnikov okuženih z virusom HIV,

ki so bili hkrati okuženi še s HBV (n=13) ali HCV (n=26), so bili podobni tistim, ki jih imajo bolniki, okuženi z virusom HIV brez hkratne okužbe. Vendar je pri teh bolnikih, kot pričakovano, pogostejši porast AST in ALT, kot pri bolnikih, okuženih samo z virusom HIV.

Poslabšanje hepatitisa po prekinitvi zdravljenja: Pri bolnikih, okuženih z virusom HBV, so se po prekinitvi zdravljenja pokazali klinični in laboratorijski znaki hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je potrebno pri posamezniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in mu nuditi standardno podporno zdravljenje.

Do 30 % odmerka emtricitabina in približno 10 % odmerka tenofovirja se lahko odstrani s hemodializo. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije; oznaka ATC: J05AR03

Mehanizem delovanja

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Dizoproksiltenofovirat se *in vivo* pretvori v tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata. Tako emtricitabin kot tenofovir imata aktivnost, ki je specifična za humani virus imunske pomanjkljivosti (HIV-1 in HIV-2) in virus hepatitisa B.

Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin trifosfat in tenofovir v tenofovir difosfat. *In vitro* študije so pokazale, da se lahko tako emtricitabin kot tenofovir popolnoma fosforilirata v celicah, ko se uporabita v kombinaciji. Emtricitabin trifosfat in tenofovir difosfat kompetitivno inhibirata HIV-1 reverzno transkriptazo, kar povzroči prekinitve verige DNK.

Emtricitabin trifosfat in tenofovir difosfat sta šibka zaviralca sesalske DNK-polimeraze in pri *in vitro* ali *in vivo* pogojih ni bila dokazana toksičnost za mitohondrije.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Pri kombinaciji emtricitabina in tenofovirja *in vitro* so opazili sinergistično protivirusno aktivnost. Aditivne do sinergistične učinke so opazili v študijah kombinacije z zaviralci proteaz in z nukleozidnimi in nenukleozidnimi analogi zaviralcev HIV reverzne transkriptaze.

Rezistenca

In vitro: Rezistenca je bila opažena *in vitro* in pri nekaterih bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, zaradi razvoja mutacije M184V/I pri emtricitabinu ali mutacije K65R pri tenofovirju. Virusi odporni na emtricitabin z mutacijo M184V/I so bili navzkrižno odporni na lamivudin, a so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin. Mutacija K65R se lahko razvije tudi z abakavirjem ali didanozinom, kar povzroči zmanjšano občutljivost na ta zdravila ter na lamivudin, emtricitabin in tenofovir. Uporabi dizoproksiltenofovirata se je potrebno izogniti pri bolnikih z virusom HIV-1, ki so nosilci mutacije K65R. Poleg tega je izbrana substitucija K70E reverzne transkriptaze HIV-1, ki se razvije s tenofovirjem, povzročila zmanjšano občutljivost za abakavir, emtricitabin, lamivudin in tenofovir. HIV-1, ki je izražal tri ali več mutacij povezanih z analogom timidina (TAM – *Thymidine-analogue Associated Mutations*), ki so vključevale ali M41L ali L210W mutacijo reverzne transkriptaze, so kazali zmanjšano občutljivost za zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

Zdravljenje HIV-1 in vivo: V odprti, randomizirani klinični študiji (GS-01-934) pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, je bila genotipizacija opravljena pri izolatih HIV-1 v plazmi vseh bolnikov s potrjenim HIV RNK > 400 kopij/ml v 48., 96. ali 144. tednu ali ob zgodnji prekinitvi jemanja študijskega zdravila. V 144. tednu:

- se je mutacija M184V/I razvila pri 2/19 (10,5 %) izolatov, ki so jih analizirali pri bolnikih v skupini, ki je prejela emtricitabin/dizoproksiltenofovirat/efavirenz, in pri 10/29 (34,5 %) izolatov, analiziranih pri skupini, ki je prejela lamivudin/zidovudin/efavirenz (vrednost $p < 0,05$; Fisherjev test, ki je skupino, ki je prejela kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata primerjal s skupino z lamivudinom/zidovudinom pri vseh bolnikih);
- noben analiziran virus ni vseboval mutacije K65R ali K70E;
- genotipska rezistenca za efavirenz, predvsem mutacija K103N, se je razvila v virus pri 13/19 (68 %) bolnikov v skupini, ki je prejela emtricitabin/dizoproksiltenofovirat/efavirenz, in pri 21/29 (72 %) bolnikov v primerjalni skupini.

Zaščita pred izpostavitvijo in vivo: Vzorci plazme iz 2 kliničnih študij, iPrEx in Partners PrEP, pri osebah, ki niso bile okužene z virusom HIV-1, so bili analizirani za 4 različice HIV-1 z izraženo substitucijo za aminokislino (tj. K65R, K70E, M184V in M184I), ki bi lahko povzročile rezistenco na tenofovir ali emtricitabin. V klinični študiji iPrEx ni bila zaznana nobena različica HIV-1 z izraženo K65R, K70E, M184V ali M184I v času serokonverzije pri osebah, ki so se okužile z virusom HIV-1 po vključitvi v študijo. Pri 3 od 10 oseb, ki so imele akutno okužbo z virusom HIV ob vključitvi v študijo, so bile v HIV zaznane mutacije M184I in M184V pri 2 od 2 oseb v skupini, ki je prejela kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata, in pri 1 od 8 oseb v skupini, ki je prejela placebo.

V klinični študiji Partners PrEP niso bile zaznane nobene različice HIV-1 z izraženo K65R, K70E, M184V ali M184I v času serokonverzije pri osebah, ki so se okužile z virusom HIV-1 med študijo. Pri 2 od 14 oseb, ki so imele akutno okužbo z virusom HIV ob vključitvi v študijo, je bila v HIV zaznana mutacija K65R pri 1 od 5 oseb v skupini, ki je prejela dizoproksiltenofovirat 245 mg, in zaznana je bila mutacija M184V (povezana z rezistenco na emtricitabin) pri 1 od 3 oseb v skupini, ki je prejela kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata.

Klinični podatki

Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1: V odprti, randomizirani klinični študiji (GS-01-934) so odrasli bolniki z okužbo z virusom HIV-1, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, prejeli režim zdravljenja z emtricitabinom, dizoproksiltenofoviratom in efavirenzom (n=255) enkrat na dan ali fiksno kombinacijo lamivudina in zidovudina dvakrat na dan in efavirenz enkrat na dan (n=254). Bolniki v skupini, ki je prejela emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, so prejeli kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata in efavirenz od 96. do 144. tedna. Na začetku študije so imele randomizirane skupine podobno mediano števila HIV-1 RNK v plazmi (5,02 in 5,00 log₁₀ kopij/ml) in CD4 (233 in 241 celic/mm³). Primarni cilj učinkovitosti pri tej študiji je bilo doseganje in vzdrževanje potrjenih koncentracij HIV-1 RNK < 400 kopij/ml v 48 tednih. Sekundarne analize učinkovitosti v 144 tednih so vključile del bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK < 400 ali < 50 kopij/ml in spremembo števila celic CD4 od začetka študije.

Podatki za primarni cilj študije po 48 tednih so pokazali, da je imela kombinacija emtricitabina, dizoprosiltenofovirata in efavirena večjo protivirusno učinkovitost kot fiksna kombinacija lamivudina in zidovudina z efavirenzom, kot je prikazano v preglednici 4. Tudi podatki za sekundarni cilj po 144 tednih so predstavljeni v preglednici 4.

Preglednica 4: Podatki o učinkovitosti po 48. in 144. tednu v študiji GS-01-934, v kateri so emtricitabin, dizoprosiltenofovirat in efavirenz dajali bolnikom z okužbo z virusom HIV-1, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili

	GS-01-934 48-tedensko zdravljenje		GS-01-934 144-tedensko zdravljenje	
	emtricitabin + dizoprosiltenofovir at + efavirenz	lamivudin + zidovudin + efavirenz	emtricitabin + dizoprosiltenofovir at + efavirenz*	lamivudin + zidovudin + efavirenz
HIV-1 RNK < 400 kopij/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
Vrednost p	0,002**		0,004**	
Razlika v % (95 % IZ)	11 % (4 % do 19 %)		13 % (4 % do 22 %)	
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (TLOVR)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
Vrednost p	0,021**		0,082**	
Razlika v % (95 % IZ)	9 % (2 % do 17 %)		8 % (-1 % do 17 %)	
Srednja sprememba števila celic CD4 od začetka študije (celic/mm ³)	+190	+158	+312	+271
Vrednost p	0,002 ^a		0,089 ^a	
Razlika v % (95 % IZ)	32 (9 do 55)		41 (4 do 79)	

* Bolniki, ki so prejeli emtricitabin, dizoprosiltenofovirat in efavirenz, so dobivali kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata in še efavirenz od 96. do 144. tedna.

** Vrednost p temelji na Cochran-Mantel-Haenszlovem testu, stratificiranem za število celic CD4 na začetku študije.

TLOVR=Time to Loss of Virologic Response (čas do izgube virološkega odziva)

a: Van Elterenov test

V randomizirani klinični študiji (M02-418) so 190 odraslih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnim zdravilom, enkrat dnevno zdravili z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom v kombinaciji z lopinavirjem/ritonavirjem enkrat ali dvakrat na dan. V 48. tednu je 70 % bolnikov z režimom zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem enkrat na dan in 64 % bolnikov z režimom zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem dvakrat na dan izkazalo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml. Srednje spremembe števila celic CD4 so bile od začetka študije +185 celic/mm³ in +196 celic/mm³.

Majhno število kliničnih izkušenj pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom HIV in HBV, kaže, da se zdravljenje z emtricitabinom ali dizoprosiltenofoviratom v kombinirani protiretrovirusni terapiji za nadzorovanje okužbe z virusom HIV odraža v zmanjšanju HBV DNK (zmanjšanje 3 log₁₀ pri emtricitabinu oziroma 4 do 5 log₁₀ pri dizoprosiltenofoviratu) (glejte poglavje 4.4).

Zaščita pred izpostavitvijo: V študiji iPrEx (CO-US-104-0288) so ocenjevali kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata v primerjavi s placebom pri 2.499 moških (ali transspolnih ženskah), ki niso okuženi z virusom HIV, ki imajo spolne odnose z moškimi in imajo visoko tveganje

za okužbo z virusom HIV. Osebe so spremljali 4.237 človek-let. Značilnosti populacije v izhodišču študije so povzete v preglednici 5.

Preglednica 5: Populacija v študiji CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1.248)	Kombinacija emtricitabina in dizoproksiltenofovirata (n = 1.251)
Starost (leta), povprečje (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasa, N (%)		
Črnci/Afroameričani	97 (8)	117 (9)
Belci	208 (17)	223 (18)
Mešana/drugo	878 (70)	849 (68)
Azijci	65 (5)	62 (5)
Hispanka/latinskoameriška etnična pripadnost, N (%)	906 (73)	900 (72)
Dejavniki spolnega tveganja ob presejanju		
Število partnerjev v preteklih 12 tednih, povprečje (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI v preteklih 12 tednih, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI s partnerji s HIV+ (ali neznanim stanjem okužbe) v preteklih 6 mesecih, N (%)	1.009 (81)	992 (79)
Sodelovanje v transakcijskem spolnem odnosu v preteklih 6 mesecih, N (%)	510 (41)	517 (41)
Znani partnerji s HIV+ v zadnjih 6 mesecih, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreakcija sifilisa, N (%)	162/1.239 (13)	164/1.240 (13)
Serumska okužba z virusom herpes simplex tipa 2, N (%)	430/1.243 (35)	458/1.241 (37)
Pozitivna prisotnost levkocita esteraza v urinu, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = nezaščiten receptivni analni spolni odnos

Incidenca serokonverzije HIV na splošno in v podskupini (nezaščiten receptivni analni spolni odnos) sta prikazani v preglednici 6. Učinkovitost je bila močno odvisna od adherence, kar so merili z zaznavanjem koncentracij učinkovin v plazmi ali znotraj celice v kontrolni študiji (preglednica 7).

Preglednica 6: Učinkovitost v študiji CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Kombinacija emtricitabina in dizoproksiltenofovirata	P-vrednost ^{a, b}
Analiza mITT			
Serokonverzija/N	83/1.217	48/1.224	0,002
Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
URAI v 12 tednih pred presejanjem, analiza mITT			
Serokonverzija/N	72/753	34/732	0,0349
Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ) ^b	52 % (28 %, 68 %)		

^a P-vrednosti po log-rank testu. P-vrednosti za URAI se nanašajo na ničelno hipotezo, da se učinkovitost razlikuje med podskupinama (URAI, brez URAI).

^b Relativno zmanjšanje tveganja, izračunano za mITT na podlagi dogodka serokonverzije, tj. pojav po začetku študije do prvega obiska po zdravljenju (približno 1 mesec po zadnjem odmerku preiskovanega zdravila).

Preglednica 7: Učinkovitost in adherence v študiji CO-US-104-0288 (iPrEx, skladna s primerom kontrolirana analiza)

Podskupina	Zaznana učinkovina	Nezaznana učinkovina	Relativno zmanjšanje tveganja (2-stranski 95-odstotni IZ) ^a

HIV-pozitivne osebe	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
HIV-negativne kontrolne osebe	63 (44 %)	81 (56 %)	—

^a Relativno zmanjšanje tveganja, izračunano na podlagi dogodka serokonverzije (po začetku študije) od dvojno slepega obdobja zdravljenja do 8-tedenskega obdobja spremljanja. Samo vzorci oseb, ki so randomizirano prejemale kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata, so bili ocenjeni glede zaznanih koncentracij dizoprosiltenofovirata-DP v plazmi ali znotraj celic.

Klinična študija Partners PrEP (CO-US-104-0380) je ocenjevala kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata, dizoprosiltenofovirat 245 mg ali placebo pri 4.758 z virusom HIV neokuženih osebah iz Kenije ali Ugande, ki so bili v serološko neskladnem heteroseksualnem partnerstvu. Osebe so bile spremljane 7.830 človek-let. Značilnosti populacije v začetku študije so povzete v preglednici 8.

Preglednica 8: Populacija v študiji CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1.584)	Dizoprosiltenofovirat 245 mg (n = 1.584)	Kombinacija emtricitabina in dizoprosiltenofovirata (n = 1.579)
Starost (leta), mediana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Spol, N (%)			
Moški	963 (61)	986 (62)	1.013 (64)
Ženski	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Ključne lastnosti parov, N (%) ali mediana (Q1, Q3)			
Zakonska zveza s partnerjem v študiji	1.552 (98)	1.543 (97)	1.540 (98)
Večletno skupno življenje s partnerjem v študiji	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Večletno zavedanje o neskladnosti	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

Incidenca serokonverzije HIV je prikazana v preglednici 9. Stopnja serokonverzije HIV-1 pri moških, ki so prejeli kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata, je bila 0,24/100 človek-let, stopnja serokonverzije HIV-1 pri ženskah, ki so prejeli kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovirata, pa je bila 0,95/100 človek-let. Učinkovitost je bila močno odvisna od adherence, kar so merili z zaznavanjem koncentracij učinkovin v plazmi ali znotraj celic. Višja je bila pri sodelujočih v podštudiji, ki so prejeli aktivno svetovanje glede adherence, kot je prikazana v preglednici 10.

Preglednica 9: Učinkovitost v študiji CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Dizoprosiltenofovirat 245 mg	Kombinacija emtricitabina in dizoprosiltenofovirata
Serokonverzije/N^a	52/1.578	17/1.579	13/1.576
Incidenca na 100 človek-let (95-odstotni IZ)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

^a Relativno zmanjšanje tveganja, izračunano za mITT kohorto na podlagi dogodka serokonverzije (po začetku študije). Aktivne študijske skupine so bile primerjane s skupinami, ki so prejemale placebo.

Preglednica 10: Učinkovitost in adherence v študiji CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Količinska opredelitev	Število zaznanih primerov	Ocena tveganja za zaščito pred
------------------------	---------------------------	--------------------------------

preiskovanega zdravila	tenofovirja/skupno vzorci (%)		HIV-1: zaznavanje v primerjavi z nezaznavanjem tenofovirja	
	Študijska skupina	Podskupina	Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Skupina FTC/dizoproksiltenofovirat ^a	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Skupina dizoproksiltenofovirat ^a	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
Sodelujoči v podštudiji adherence^b				
Podštudija adherence	Placebo	Dizoproksiltenofovirat 245 mg + kombinacija emtricitabina in dizoproksiltenofovirata	Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Serokonverzije/N ^b	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

^a »Študijska skupina« = serokonverter HIV; »podskupina« = 100 naključno izbranih oseb iz vsake od skupin, ki so prejemale dizoproksiltenofovirat 245 mg in ki prejemale kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata. Samo vzorci študijske skupine ali podskupine od oseb, ki so bile randomizirano izbrane za prejemanje dizoproksiltenofovirata 245 mg ali kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata, so bili ocenjeni glede znane koncentracije tenofovirja v plazmi.

^b Sodelujoči v podštudiji so bili nadzorovani glede aktivne adherence, npr. nenajavljeni domači obiski in štetje tablet. Deležni so bili tudi svetovanja za izboljšanje jemanja preiskovanega zdravila v skladu z navodili.

Pediatrična populacija

Kliničnih študij s kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata pri pediatrični populaciji niso izvedli.

Klinična učinkovitost in varnost kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata sta bili ugotovljeni v študijah, izvedenih z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom, ko se uporabljata kot edino zdravilo.

Študije z emtricitabinom

Pri dojenčkih in otrocih, starejših od 4 mesece, je večina bolnikov, ki je jemala emtricitabin, dosegla ali ohranila popolno supresijo plazemske HIV-1 RNK do konca 48. tedna (89 % je doseglo ≤ 400 kopij/ml in 77 % je doseglo ≤ 50 kopij/ml).

Študije z dizoproksiltenofoviratom

V študiji GS-US-104-0321 se je 87 predhodno zdravljenih bolnikov, okuženih z virusom HIV-1, starih od 12 do < 18 let, 48 tednov zdravilo z dizoproksiltenofoviratom (n = 45) ali placebom (n = 42) v kombinaciji z optimiranim osnovnim režimom (OOR). Zaradi omejitev študije korist dizoproksiltenofovirata glede na placebo ni bila dokazana na podlagi plazemskih ravni HIV-1 RNK v 24. tednu. Vendar pa so koristi za populacijo mladostnikov pričakovane na podlagi ekstrapolacije podatkov pri odraslih in primerljivih farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih, ki so dobivali dizoproksiltenofovirat ali placebo, je bila ob izhodišču povprečna Z-vrednost MGK ledvene hrbtenice $-1,004$ oz. $-0,809$, in povprečna Z-vrednost MGK za celo telo $-0,866$ oz. $-0,584$. Povprečni spremembi v 48. tednu (konec dvojno slepe faze) sta bili $-0,215$ oz. $-0,165$ za Z-vrednost MGK ledvene hrbtenice in $-0,254$ oz. $-0,179$ za Z-vrednost MGK za celo telo za skupino z dizoproksiltenofoviratom in skupino s placebom. Povprečna stopnja povečanja MGK je bila manjša v skupini z dizoproksiltenofoviratom v primerjavi s skupino s placebom. V 48. tednu so imeli šest mladostnikov v skupini z dizoproksiltenofoviratom in en mladostnik v skupini s placebom pomembno zmanjšanje MGK ledvene hrbtenice (opredeljeno kot zmanjšanje > 4 %). Med 28 bolniki,

ki so se 96 tednov zdravili z dizoprosiltenofoviratom, se je Z-vrednost MGK zmanjšala za $-0,341$ za ledveno hrbtenico in $-0,458$ za celo telo.

V študiji GS-US-104-0352 so 97 predhodno že zdravljenih bolnikov, starih 2 do < 12 let s stabilno, virološko supresijo z režimom, ki je vseboval stavudin ali zidovudin, randomizirali v skupino, v kateri so stavudin ali zidovudin nadomestili z dizoprosiltenofoviratom ($n = 48$) ali nadaljevali s prvotnim režimom ($n = 49$) 48 tednov. V 48. tednu je 83 % bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, in 92 % bolnikov v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, imelo koncentracije HIV-1 RNK < 400 kopij/ml. Na razliko v deležu bolnikov, ki so ohranili < 400 kopij/ml v 48. tednu, so pretežno vplivale prekinitve v skupini zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom. Po izključitvi manjkajočih podatkov je imelo v 48. tednu 91 % bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, in 94 % bolnikov v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, koncentracije HIV-1 RNK < 400 kopij/ml.

Pri pediatričnih bolnikih so poročali o zmanjšanju MKG. Pri bolnikih, ki so dobivali dizoprosiltenofovirat ali stavudin ali zidovudin, je bila ob izhodišču povprečna Z-vrednost MGK ledvene hrbtenice $-1,034$ oz. $-0,498$ in povprečna Z-vrednost MGK za celo telo $-0,471$ oz. $-0,386$. Povprečni spremembi v 48. tednu (konec randomizirane faze) sta bili $0,032$ oz. $0,087$ za Z-vrednost MGK ledvene hrbtenice in $-0,184$ oz. $-0,027$ za Z-vrednost MGK za celo telo za skupino z dizoprosiltenofoviratom in skupino s stavudinom ali zidovudinom. Povprečna stopnja povečanja kostne gostote ledvene hrbtenice v 48. tednu je bila podobna v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, in v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom. Skupno povečanje kostne gostote je bilo v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, manjše kot v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom. Pri eni osebi, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, in pri nobeni osebi, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, se je v 48. tednu pojavila znatna izguba (> 4 %) MGK ledvene hrbtenice. Z-vrednosti MGK so se pri 64 oseb, ki so se 96 tednov zdravile z dizoprosiltenofoviratom, zmanjšale za $-0,012$ za ledveno hrbtenico in za $-0,338$ za celo telo. Z-vrednost MGK ni bila prilagojena za višino in telesno maso.

V študiji GS-US-104-0352 je 8 od 89 pediatričnih bolnikov (9,0 %), izpostavljenih dizoprosiltenofoviratu, zdravljenje prekinilo zaradi ledvičnih neželenih učinkov. Pri petih oseb (5,6 %) so bili laboratorijski izsledki klinično skladni s proksimalno ledvično tubulopatijo; 4 med njimi so zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom prekinili (mediana izpostavljenost dizoprosiltenofoviratu 331 tednov).

Varnost in učinkovitost kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom, ki vsebuje emtricitabina in dizoprosiltenofovira za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 in za zaščito pred izpostavitvijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bioekvivalenca ene filmsko obložene tablete s kombinacijo emtricitabina in dizoprosiltenofovira z eno 200 mg trdo kapsulo emtricitabina in eno 245 mg filmsko obloženo tableto dizoprosiltenofovira je bila ugotovljena po zaužitju enkratnega odmerka pri zdravih oseb na tešče. Pri zdravih oseb se po peroralnem vnosu kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat hitro absorbirata in dizoprosiltenofovirat se pretvori v tenofovir. Maksimalne koncentracije emtricitabina in tenofovira so opažene v serumu znotraj 0,5 ure do 3,0 ur po zaužitju na tešče. Jemanje kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira s hrano se je odražalo v približno tričetrtini zakasnitvi pri doseganju maksimalne koncentracije tenofovira ter povečanju AUC tenofovira za približno 35 % in C_{max} za približno 15 % pri jemanju ob z maščobami bogatem ali lažjem obroku, v primerjavi z jemanjem na tešče. Za optimalno absorpcijo tenofovira se priporoča jemanje kombinacije emtricitabina in dizoprosiltenofovira s hrano.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi je volumen porazdelitve emtricitabina znašal približno 1,4 l/kg in volumen porazdelitve tenofovirja približno 800 ml/kg. Po peroralnem vnosu emtricitabina ali dizoproksiltenofovirata sta emtricitabin in tenofovir v telesu široko porazdeljena. *In vitro* je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02 in 200 µg/ml. *In vitro* je bila vezava tenofovirja na plazemske proteine manjša od 0,7 % oziroma na serumske proteine manjša od 7,2 % v koncentracijskem območju tenofovirja od 0,01 do 25 µg/ml.

Biotransformacija

Presnova emtricitabina je omejena. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (približno 9 % odmerka) in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4 % odmerka). *In vitro* študije so pokazale, da niti dizoproksiltenofovirat niti tenofovir nista substrata za CYP450 encime. Niti emtricitabin niti tenofovir *in vitro* nista zavirala presnavljanja zdravil, ki se biotransformirajo s katero koli od pomembnejših izooblik glavnega humanega citokroma CYP450. Emtricitabin tudi ni inhibiral uridin-5'-difosfolukuronil-transferaze, encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

Izločanje

Emtricitabin se primarno izloča skozi ledvice – celoten odmerek se izolira iz urina (približno 86 %) in iz blata (približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina je iz urina izoliranega v obliki treh presnovkov. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min. Po peroralni uporabi je razpolovna doba izločanja emtricitabina približno 10 ur.

Tenofovir se primarno izloča skozi ledvice tako s filtracijo kot z aktivnim tubularnim transportnim sistemom, pri čemer se po intravenskem vnosu približno 70–80 % odmerka izloči nespremenjenega z urinom. Navidezni očistek tenofovirja je povprečno znašal približno 307 ml/min. Ocenjeno je, da znaša ledvični očistek približno 210 ml/min, kar presega nivo glomerularne filtracije. To nakazuje, da ima aktivna tubularna sekrecija pomembno vlogo pri izločanju tenofovirja. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja tenofovirja približno 12 do 18 ur.

Starejši

Farmakokinetične študije z emtricitabinom ali tenofovirjem niso bile izvedene pri starejših (nad 65 let).

Spol

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofovirja so podobne pri bolnikih moškega in ženskega spola.

Etnična pripadnost

Za emtricitabin ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na etnično pripadnost. Farmakokinetike tenofovirja niso posebej preučevali pri različnih etničnih skupinah.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične študije s kombinacijo emtricitabina in dizoproksiltenofovirata niso bile izvedene pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let). Farmakokinetične lastnosti tenofovirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bile ocenjene pri 8 adolescentih okuženih z virusom HIV-1 (starih od 12 do < 18 let) s telesno maso ≥ 35 kg in pri 23 otrocih okuženih z virusom HIV-1, starih od 2 do < 12 let. Izpostavljenost tenofovirju, dosežena pri pediatričnih bolnikih, ki so peroralno prejeli dnevne odmerke dizoproksiltenofovirata 245 mg ali 6,5 mg/kg telesne mase dizoproksiltenofovirata do največjega odmerka 245 mg, je bila podobna izpostavljenosti pri odraslih, ki so prejeli odmerke dizoproksiltenofovirata 245 mg enkrat dnevno. Farmakokinetične študije z dizoproksiltenofoviratom niso bile izvedene pri otrocih, mlajših od 2 let. Na splošno so farmakokinetične lastnosti emtricitabina pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih (starih od 4 mesece do 18 let) podobne tistim, ki so bile opažene pri odraslih.

Ledvična okvara

Na voljo je malo farmakokinetičnih podatkov za emtricitabin in tenofovir po sočasnem jemanju posameznih pripravkov ali v obliki kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z ledvično okvaro. Farmakokinetične parametre so v glavnem določili po uporabi enkratnih odmerkov 200 mg emtricitabina ali 245 mg dizoproksiltenofovirata pri bolnikih, ki niso bili okuženi z virusom HIV, z različnimi stopnjami ledvične okvare. Stopnja ledvične okvare je bila določena glede na začetno vrednost očistka kreatinina (CrCl) (normalna ledvična funkcija je pri CrCl > 80 ml/min; blaga ledvična okvara pri CrCl = 50–79 ml/min; zmerna ledvična okvara pri CrCl = 30–49 ml/min in huda ledvična okvara pri CrCl = 10–29 ml/min).

Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo s srednjo vrednostjo (% koeficienta variacije) izpostavljenosti emtricitabinu 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ se je le-ta pri bolnikih z blago ledvično okvaro zvišala na 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro na 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in na 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo s srednjo vrednostjo (% koeficienta variacije) izpostavljenosti tenofovirju 2.185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ se je le-ta pri bolnikih z blago ledvično okvaro zvišala na 3.064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro na 6.009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in na 15.985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Pričakuje se, da se bo odmerjanje kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata v daljših časovnih intervalih za bolnike okužene z virusom HIV–1 z zmerno ledvično okvaro odražalo v višjih najvišjih plazemskih koncentracijah in nižjih nivojih C_{\min} v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo. Pri osebah s končno ledvično odpovedjo (ESRD – *End-stage Renal Disease*), ki so potrebovali hemodializo, se je med dializami izpostavljenost zdravilu znatno povežala v obdobju 72 ur na 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabina in v obdobju 48 ur na 42.857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirja.

Izvedena je bila manjša klinična študija za ocenitev varnosti, protivirusne aktivnosti in farmakokinetike dizoproksiltenofovirata v kombinaciji z emtricitabinom pri bolnikih, okuženih z virusom HIV z ledvično okvaro. Podskupina bolnikov z začetno vrednostjo očistka kreatinina med 50 in 60 ml/min, ki so ji zdravilo odmerjali enkrat dnevno, je imela dva- do štirikratno povečanje izpostavljenosti tenofovirju in poslabšanje delovanja ledvic.

Farmakokinetike emtricitabina in tenofovirja pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro niso preučili. Podatki za dajanje priporočil o odmerjanju niso na voljo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Farmakokinetike kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata niso preučevali pri bolnikih z jetrno okvaro.

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina še niso bile preučevane na osebah, ki niso okužene z virusom HBV in z različnimi stopnjami jetrne insuficience. Na splošno so bile farmakokinetične lastnosti emtricitabina pri osebah, okuženih z virusom HBV zelo podobne tistim pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV.

Bolnikom brez okužbe z virusom HIV, ki so imeli različne stopnje jetrne okvare po klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT), so dali enkratni 245 mg odmerek dizoproksiltenofovirata. Farmakokinetika tenofovirja se pri osebah z jetrno okvaro ni bistveno spremenila, kar nakazuje, da pri teh osebah ni potrebno prilagoditi odmerjanja. Pri osebah brez jetrne okvare je bila srednja (% koeficienta variacije) vrednost C_{\max} 223 (34,8 %) ng/ml in $\text{AUC}_{0-\infty}$ 2.050 (50,8 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirja, v primerjavi z 289 (46,0 %) ng/ml in 2.310 (43,5 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirja pri osebah z zmerno jetrno okvaro ter 305 (24,8 %) ng/ml in 2.740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pri osebah s hudo jetrno okvaro.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Emtricitabin: Predklinični podatki o emtricitabinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Dizoproksiltenofovirat: Predklinične študije farmakološke varnosti za dizoproksiltenofovirat ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovitve iz študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah, psih in opicah pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile večje ali enake stopnjam klinične izpostavljenosti, in ki so morda pomembne za klinično uporabo, vključujejo toksičen vpliv na ledvice in kosti in zmanjšanje koncentracije serumskega fosfata. Toksičen vpliv na kosti je bil diagnosticiran kot osteomalacija (pri opicah) in kot zmanjšana mineralna kostna gostota (MKG) (pri podganah in psih). Toksičen vpliv na kosti pri mladih odraslih podganah in psih se je pojavil pri ≥ 5 -kratni izpostavljenosti za pediatrične ali odrasle bolnike; toksičen vpliv na kosti se je pojavil pri mladih okuženih opicah pri zelo visokih izpostavljenostih po subkutanemu dajanju (≥ 40 -kratna izpostavljenost pri bolnikih). Rezultati študij izvedenih na podganah in opicah so pokazali z učinkovino povezano zmanjšanje absorpcije fosfata v črevesju s potencialno sekundarnim zmanjšanjem MKG.

Študije genotoksičnosti so pokazale pozitivne rezultate pri *in vitro* testiranju celic mišjega limfoma, v enem od sevov, uporabljenem v Amesovem testu, so bili rezultati nezanesljivi, v testu nenačrtovane DNK sinteze (UDS – *Unscheduled DNA Synthesis*,) na primarnih podganih hepatocitih pa so bili šibko pozitivni. Vendar pa je bil rezultat negativen pri *in vivo* testu na mikronukleusu mišjega kostnega mozga.

Študije peroralne kancerogenosti na podganah in miših so pokazale le nizko incidenco tumorjev na dvanajstniku pri izjemno velikem odmerku pri miših. Ti tumorji za ljudi verjetno niso relevantni.

Študije o škodljivem vplivu na sposobnost razmnoževanja na podganah in kuncih niso pokazale učinkov na parjenje, plodnost, nosečnost ali plod. Vendar pa je dizoproksiltenofovirat zmanjšal indeks življenjskih funkcij in težo mladičkov v peri- in postnatalnih študijah toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

Kombinacija emtricitabina in dizoproksiltenofovirata: V študijah genotoksičnosti in študijah toksičnosti s ponavljajočim se odmerkom, ki so trajale en mesec ali manj z uporabo kombinacije teh dveh učinkovin, niso ugotovili poslabšanja toksikoloških vplivov, v primerjavi s posameznima učinkovinama.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol
celuloza, mikrokristalna (E460)
hidroksipropilceluloza, malo substituirana (E463)
hipromeloza (E464)
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

delno hidroliziran polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
smukec (E553b)
indigotin (E132)
rumeni železovi oksidi (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot: 2 leti
HDPE plastenka: 2 leti

Stabilnost med uporabo
HDPE plastenka

Ugotovili so, da je zdravilo stabilno 30 dni po prvem odprtju plastenke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenke: Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenke shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti

OPA/Alu/PVC – aluminijasti pretisni omot

OPA/Alu/PE s sušilnim sredstvom – Alu/PE pretisni omot

Velikost pakiranja: 30, 30 (30 x 1) in 90 filmsko obloženih tablet.

HDPE plastenka z za otroke varno zaporko

100 ml bela neprozorna HDPE plastenka z 38 mm polipropilensko (PP) zaporko in 3 g sušilnega sredstva.

100 ml bela neprozorna HDPE plastenka z 38 mm polipropilensko (PP) zaporko s 4 g molekularnega sita.

Velikost pakiranja: 30, 90 (3 plastenke po 30), skupno pakiranje, vsebuje po 90 (3 škatle po 30) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02260/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.11.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 08.03.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 9. 2023