

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 300,6 mg dizoproksiltenofovirijevega sukcinata, kar ustreza 245 mg dizoproksiltenofovirata.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 96 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Modre filmsko obložene tablete, ki so podobne kapsulam, ravne na obeh straneh. Velikost tablet je 19,3 mm x 8,8 mm ± 5 %.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA je fiksna kombinacija odmerkov emtricitabina in dizoproksiltenofovirijevega sukcinata. Indicirano je za kombinirano protiretrovirusno zdravljenje odraslih, starih 18 let in več, okuženih z virusom HIV-1.

Dokaz uspešnosti kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata v protiretrovirusnem zdravljenju temelji izključno na študijah, opravljenih na bolnikih, ki še niso bili zdravljeni (glejte poglavje 5.1).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik, ki ima že izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

#### Odmerjanje

*Odrasli:* Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA je ena tableta, peroralno, enkrat dnevno. Za optimalno absorpcijo tenofovirja se priporoča jemanje zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA s hrano. Celo lahek obrok izboljša absorpcijo tenofovirja iz tablete s kombinacijo učinkovin (glejte poglavje 5.2).

Če se izkaže, da je potrebno prekiniti zdravljenje z eno od učinkovin zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA, ali če je potrebno prilagoditi odmerek, so na voljo posamezni pripravki emtricitabina in dizoproksiltenofovirata. Upoštevajte povzetek glavnih značilnosti teh zdravil.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj bolnik vzame zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA s hrano takoj, ko je mogoče, nato pa naj nadaljuje s svojim običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA za več kot 12 ur in je že skoraj čas za naslednji odmerek, naj bolnik ne nadomesti izpuščenega odmerka in naj nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 1 ure od jemanja zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA bruha, naj vzame drugo tableto. Če bolnik bruha več kot 1 uro po jemanju zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA, mu ni treba vzeti drugega odmerka.

#### Posebne populacije

*Starejši bolniki:* Podatkov, na osnovi katerih bi lahko priporočili odmerke za bolnike, starejše od 65 let, ni na voljo. Vendar za odrasle ni potrebno prilagajanje priporočenega dnevnega odmerka, razen v primeru ledvične insuficience.

*Ledvična okvara:* Emtricitabin in tenofovir se izločata preko ledvic in pri bolnikih z motnjo delovanja ledvic izpostavljenost emtricitabinu in tenofovirju naraste. Podatkov o varnosti in učinkovitosti emtricitabina in dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 50 ml/min) je malo, dolgoročno pridobljeni podatki o varnosti pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 50–80 ml/min) niso bili ovrednoteni. Zato se lahko pri vseh bolnikih z ledvično okvaro emtricitabin in dizoproksiltenofovirat uporabljata samo, če se oceni, da morebitne koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja. Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba skrbno nadzorovati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4). Intervale med odmerki je priporočljivo prilagoditi pri bolnikih, ki imajo očistek kreatinina med 30 in 49 ml/min. Prilagoditve odmerkov niso bile potrjene s kliničnimi študijami. Pri teh bolnikih je treba skrbno nadzorovati klinični odziv na zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

*Blaga ledvična okvara (očistek kreatinina 50–80 ml/min):* Majhno število podatkov iz kliničnih študij podpira odmerjanje emtricitabina in dizoproksiltenofovirata enkrat dnevno pri bolnikih z blago ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

*Zmerna ledvična okvara (očistek kreatinina 30–49 ml/min):* Priporočljivo je jemanje emtricitabina in dizoproksiltenofovirata vsakih 48 ur, ki temelji na podatkih o farmakokinetiki enkratnih odmerkov za emtricitabin in dizoproksiltenofovirat pri bolnikih, ki niso okuženi z virusom HIV, z različnimi stopnjami ledvične okvare (glejte poglavje 4.4).

*Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolniki na hemodializi:* Emtricitabina in dizoproksiltenofovirata se ne priporoča dajati bolnikom s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolnikom, ki potrebujejo hemodializo, ker ustreznih zmanjšanj odmerka ni mogoče doseči s tableto s kombinacijo učinkovin.

*Jetrna okvara:* Farmakokinetike dizoproksiltenofovirata in emtricitabina niso proučevali pri bolnikih z jetrno okvaro. Farmakokinetiko tenofovirja so proučevali pri bolnikih z jetrno okvaro in pri teh bolnikih ni potrebno prilagoditi odmerka dizoproksiltenofovirata. Glede na minimalno jetrno presnovo in izločanja emtricitabina preko ledvic, je malo verjetno, da bi bila pri bolnikih z jetrno okvaro potrebna prilagoditev odmerka emtricitabina in dizoproksiltenofovirata (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Če se jemanje emtricitabina in dizoproksiltenofovirata prekine pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B (HBV), je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati znake poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

*Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost emtricitabina in dizoproksiltenofovirata pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2).

### Način uporabe

Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA je treba jemati enkrat dnevno, peroralno s hrano.

Če ima bolnik težave s požiranjem, lahko zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA razdrobi in nato zmeša v približno 100 ml vode, pomarančnega ali grozdnega soka in takoj popije.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sočasna uporaba drugih zdravil

Zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA se ne sme dajati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, dizoproksiltenofovirat ali druge analoge citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.5). Zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA se ne sme jemati sočasno z dipivoksiladefoviratom.

*Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina:* Ni priporočljiva. Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40–60 %, kar lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih z didanozinom (glejte poglavje 4.5). Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina pri odmerku 400 mg dnevno je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4, morda zaradi znotrajceličnih interakcij, ki so povečale količino fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Sočasna uporaba zmanjšane odmerka didanozina (250 mg) in zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom je bilo v več preizkušeni kombinacijah povezano s poročili o visoki stopnji virološkega neuspeha.

#### Trotirno zdravljenje z nukleozidom

Obstajajo poročila o visoki stopnji virološkega neuspeha in pojavu rezistence v zgodnji fazi, kadar se je dizoproksiltenofovirat kombiniral z lamivudinom in abakavirjem kakor tudi z lamivudinom in didanozinom z režimom zdravljenja enkrat na dan. Med lamivudinom in emtricitabinom obstaja velika strukturna podobnost, prav tako so tudi podobnosti v farmakokinetiki in farmakodinamiki teh dveh učinkovin. Zato je možno opaziti enake težave pri jemanju emtricitabina in dizoproksiltenofovirata s tretjim nukleozidnim analogom.

#### Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom ali s katero koli drugo obliko protiretrovirusnega zdravljenja, se lahko še naprej razvijajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe z virusom HIV. Zato mora biti bolnik pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z boleznimi povezanimi z virusom HIV.

#### Prenos virusa HIV

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusnim zdravljenjem bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

#### Ledvična okvara

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

Pred začetkom zdravljenja z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom se priporoča izračun očistka kreatinina pri vseh bolnikih in nadzor delovanja ledvic (očistek kreatinina in vrednost serumskega fosfata) po dveh do štirih tednih zdravljenja, po treh mesecih zdravljenja in nato vsake tri do šest mesecev pri bolnikih brez dejavnikov tveganja za ledvice. Pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro je treba delovanje ledvic nadzirati pogosteje.

*Bolniki z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 80 ml/min), vključno z bolniki na hemodializi:* Varnost uporabe emtricitabina in dizoproksiltenofovira za ledvice je bila pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min) proučevana le v zelo omejenem obsegu. Intervale med odmerki je priporočljivo prilagoditi pri bolnikih, ki imajo očistek kreatinina 30–49 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 dizoproksiltenofovirat v kombinaciji z emtricitabinom vsakih 24 ur dva- do štirikrat večjo izpostavljenost tenofovirju in poslabšanje delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2). Zato je treba skrbno oceniti razmerje med koristmi in tveganjem pri uporabi emtricitabina in dizoproksiltenofovira pri bolnikih z očistkom kreatinina < 60 ml/min in je treba skrbno nadzorovati delovanje ledvic. Poleg tega je treba skrbno nadzorovati klinični odziv na zdravljenje pri bolnikih, ki prejema emtricitabin in dizoproksiltenofovirat s podaljšanim intervalom med odmerki. Uporabe emtricitabina in dizoproksiltenofovira se ne priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, ker ustreznih zmanjšanj odmerka ni mogoče doseči s tableto s kombinacijo učinkovin (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

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 emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, 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 znižanjem ravni serumskega fosfata na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) je treba presoditi tudi o prekinitvi zdravljenja z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom. O prekinitvi zdravljenja z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Emtricitabina in dizoproksiltenofovira naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba emtricitabina in dizoproksiltenofovira in nefrotoksične učinkovine neizogibna, je treba tedensko nadzorovati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih, ki so prejeli dizoproksiltenofovirat, in z dejavniki tveganja za motnjo delovanja ledvic, so po uvedbi velikih odmerkov ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR) poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. Pri sočasnem jemanju emtricitabina in dizoproksiltenofovira z NSAR-jem je treba ustrezno nadzorovati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih, ki so dizoproksiltenofovirat prejeli v kombinaciji z zaviralcem proteaze okrepljenim z ritonavirjem ali kobicistatom, so poročali o večjem tveganju za ledvično okvaro. Pri teh bolnikih je treba ledvično funkcijo skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih z dejavniki tveganja za ledvice je treba sočasno dajanje dizoproksiltenofovira z okrepljenimi zaviralci proteaze skrbno oceniti.

#### Bolniki, okuženi s HIV-1, ki so nosilci mutacij

Uporabi emtricitabina in dizoproksiltenofovira se je treba izogniti pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so nosilci mutacije K65R (glejte poglavje 5.1).

### Učinki na kosti

V 144 tednov trajajoči nadzorovani klinični študiji, v kateri sta bila primerjana dizoproksiltenofovirat in stavudin v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so pri obeh zdravljenih skupinah opazili manjše zmanjšanje mineralne kostne gostote kolka in hrbtenice. Zmanjšanje mineralne kostne gostote hrbtenice in spremembe kostnih biomarkerjev od začetne vrednosti so bile v 144 tednih pomembno večje v skupini, ki se je zdravila z dizoproksiltenofoviratom. Zmanjšanje mineralne kostne gostote v kolku je bilo do 96 tednov značilno večje v tej skupini. Vendar pa v 144 tednih ni bilo povečanega tveganja za zlome ali znakov klinično pomembnih kostnih anomalij.

V drugih študijah (prospektivnih in presečnih) so najbolj izrazito zmanjšanje mineralne kostne gostote opazili pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom kot del režima, ki je vseboval okrepljenega zaviralca proteaze. Pri bolnikih z osteoporozo, pri katerih je tveganje za zlome veliko, je treba razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Kostne anomalije (redko prispevajo k zlomom) so lahko povezane s proksimalno ledvično tubulopatijo (glejte poglavje 4.8). Pri sumu na pojav kostnih anomalij je potrebno ustrezno posvetovanje.

### Bolniki, hkrati okuženi z virusom HIV in virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja povečano tveganje za hude in potencialno usodne neželene učinke na jetrih.

Za optimalno zdravljenje okužbe z virusom HIV pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom HBV, naj zdravniki upoštevajo trenutno veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Varnost in učinkovitost emtricitabina in dizoproksiltenofovira pri zdravljenju kronične okužbe z virusom HBV nista bili ugotovljeni. Emtricitabin in tenofovir sta posamično in v kombinaciji v študijah farmakodinamike pokazala aktivnost proti virusu HBV (glejte poglavje 5.1). Majhno število kliničnih izkušenj kaže, da imata emtricitabin in dizoproksiltenofovirat aktivnost proti HBV, če se ju uporabi v kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju za nadzor okužbe z virusom HIV.

Prekinitev zdravljenja z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih s hkratno okužbo z virusom HIV in HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolnike s hkratno okužbo z virusom HIV in HBV, ki prekinejo zdravljenje z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom, je treba pozorneje opazovati in opraviti potrebne klinične in laboratorijske preiskave še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja. Če je ustrezno, se lahko ponovno uvede zdravljenje hepatitisa B. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo, prekinitev zdravljenja ni priporočena, saj poslabšanja hepatitisa po zdravljenju lahko povzročijo jetrno dekompenzacijo.

### Uporaba z nekaterimi protivirusnimi zdravili za hepatitis C

Sočasno dajanje dizoproksiltenofovira in ledipasvirja/sofosbuvirja zviša plazemske koncentracije tenofovira, še posebej, če se uporablja skupaj z zdravljenjem okužbe z virusom HIV, ki vključuje dizoproksiltenofovirat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat). Varnost dizoproksiltenofovira skupaj z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem ni bila ugotovljena. Upoštevati je treba možna tveganja in koristi, povezane s sočasnim dajanjem ledipasvirja/sofosbuvirja in dizoproksiltenofovira z okrepljenim zaviralcem proteaze HIV (npr. atazanavirjem ali darunavirjem), še posebej pri bolnikih s povečanim tveganjem za motnjo delovanja ledvic. Bolnike, ki prejemajo ledipasvir/sofosbuvir sočasno z dizoproksiltenofoviratom in okrepljenim zaviralcem proteaze HIV, je treba spremljati glede neželenih učinkov, ki so povezani z dizoproksiltenofoviratom.

### Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost emtricitabina in dizoproksiltenofovirata pri bolnikih s pomembnejšimi spremljevalnimi jetrnimi motnjami nista bili ugotovljeni. Farmakokinetike emtricitabina in dizoproksiltenofovirata in emtricitabina niso proučevali pri bolnikih z jetrno okvaro. Farmakokinetiko tenofovirja so proučevali pri bolnikih z jetrno okvaro in ugotovili, da pri teh bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna. Na osnovi minimalne jetrne presnove in izločanja emtricitabina preko ledvic je malo verjetno, da bi bila pri bolnikih z jetrno okvaro potrebna prilagoditev odmerka emtricitabina in dizoproksiltenofovirata (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z že obstoječo motnjo delovanja jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART – *Combination Antiretroviral Therapy*) več anomalij jetrne funkcije in jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zvišajo ravni 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 dojenčkih, ki niso okuženi z virusom HIV in 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 otrocih, 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.

Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom hepatitisa B, se lahko pojavijo akutna poslabšanja hepatitisa, povezana s sindromom imunske reaktivacije po uvedbi protiretrovirusnega zdravljenja.

### 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 okužbo z virusom 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.

### Starejši bolniki

Emtricitabina in dizoproksiltenofovirata niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri starejših bolnikih zmanjšana, je večja, zato je pri zdravljenju starejših bolnikov z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom potrebna previdnost.

Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat STADA vsebuje laktozo monohidrat. Zato bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravilo vsebuje emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, zato se pri njegovi uporabi lahko pojavijo katere koli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi posameznih učinkovin. Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Farmakokinetika emtricitabina in tenofovirja se v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila, če sta bila emtricitabin in dizoproksiltenofovirat vzeta sočasno ali vsak posamezno.

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

### Sočasna uporaba z drugimi zdravili ni priporočljiva

Zaradi podobnosti z emtricitabinom se emtricitabina in dizoproksiltenofovirata ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.4).

Fiksne kombinacije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata se ne sme sočasno uporabljati z drugimi zdravili, ki vsebujejo katero od učinkovin emtricitabin ali dizoproksiltenofovirat.

Emtricitabina ali dizoproksiltenofovirata se ne sme sočasno uporabljati z dipivoksiladefoviratom.

*Didanozin*: Sočasna uporaba emtricitabina ali dizoproksiltenofovirata in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in preglednico 1).

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

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

### Druge interakcije

Interakcije med emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom in drugimi zdravili so navedene v preglednici 1 (povečanje je označeno z znakom “↑”, zmanjšanje z “↓”, brez spremembe z “↔”),

dvakrat na dan z “b.i.d.” in enkrat na dan s “q.d.”). 90-odstotni intervali zaupanja (IZ) so prikazani v oklepajih, če so na voljo.

**Preglednica 1: Interakcije med emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom in drugimi zdravili**

Zdravilne učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim IZ, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoprosiltenofovirata
<b>PROTIMIKROBNA ZDRAVILA</b>		
<b>Protiretrovirusne učinkovine</b>		
<b>Zaviralci proteaz</b>		
atazanavir/ritonavir/ dizoprosiltenofovirat (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 do ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50 do ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46 do ↑ 10)  tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 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/ dizoprosiltenofovirat (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 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/ dizoprosiltenofovirat (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 do ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 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.	
<b>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze</b>		
didanozin/dizoprosiltenofovirat	Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40–60 %, kar lahko poveča tveganje za pojav neželenih	Sočasna uporaba emtricitabina/dizoprosiltenofovirata in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).



	<p>učinkov, povezanih z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina pri odmerku 400 mg dnevno je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4, morda zaradi znotrajceličnih interakcij, ki so povečale količino fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Sočasna uporaba zmanjšane odmerka didanozina (250 mg) in zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom je bilo v več preizkušenih kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 povezano s poročili o visoki stopnji virološkega neuspeha.</p>	
didanozin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
<b>PROTIMIKROBNA ZDRAVILA</b>		
<b>Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa C (HCV)</b>		
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 do ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68 % (↑ 54 do ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118 % (↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 % (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Zvišane plazemske koncentracije tenofovirja zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in atazanavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene učinke, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>

	<p>tenofovir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 47 % (↑ 37 do ↑ 58)  C<sub>min</sub>: ↑ 47 % (↑ 38 do ↑ 57)</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.)<sup>1</sup></p>	<p>ledipasvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>sofosbuvir:  AUC: ↓ 27 % (↓ 35 do ↓ 18)  C<sub>max</sub>: ↓ 37 % (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>darunavir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>ritonavir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 48 % (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>emtricitabin:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir:  AUC: ↑ 50 % (↑ 42 do ↑ 59)  C<sub>max</sub>: ↑ 64 % (↑ 54 do ↑ 74)  C<sub>min</sub>: ↑ 59 % (↑ 49 do ↑ 70)</p>	<p>Zvišane plazemske koncentracije tenofovirja zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene učinke, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. 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<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 41 do ↑ 25)  C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko okrepi neželene učinke, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>

	<p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 do ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56 do ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 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<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 do ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 % (↑ 74 do ↑ 110)</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko okrepi neželene učinke, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19 % (↓ 40 do ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23 % (↓ 30 do ↑ 16)</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna.</p>

	$C_{min}$ : ↔ tenofovir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↑ 25 % (↑ 8 do ↑ 45) $C_{min}$ : ↔	
--	--	--

<sup>1</sup>Podatki na podlagi sočasnega odmerjanja ledipasvirja/sofosbuvirja. Odmerjanje z zamikom (12 ur narazen) je dalo podobne rezultate.

<sup>2</sup>Prevladujoči presnovek sofosbuvirja v obtoku.

#### Študije, opravljene z drugimi zdravili

*Emtricitabin:* *In vitro* emtricitabin ni zaviral presnovnih reakcij katerega koli od naslednjih vpletenih izooblik humanih CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Emtricitabin ni zaviral delovanja encima za glukuronidacijo.

Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij, ko se emtricitabin uporablja skupaj z indinavirjem, zidovudinom, stavudinom ali famciklovirjem.

*Dizoprosiltenofovirat:* Sočasno jemanje lamivudina, indinavirja, efavirenza, nelfinavirja ali sakvinavirja (okrepljenega z učinkom ritonavirja), metadona, ribavirina, rifampicina, dipivoksiladefovirata oziroma hormonskega kontraceptiva norgestimat/etinilestradiola z dizoprosiltenofoviratom ni privedlo do klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

*Emtricitabin in dizoprosiltenofovirat:* Sočasno jemanje takrolimusa z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom ni privedlo do klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Manjše število podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacije ali fetoneonatalno toksičnost povezane z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom. Študije emtricitabina in dizoprosiltenofovirata na živalih ne kažejo škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zato se, če je potrebno, lahko pretehta možnost uporabe emtricitabina in dizoprosiltenofovirata med nosečnostjo.

### Dojenje

Pokazalo se je, da se emtricitabin in tenofovir izločata v materino mleko. Podatkov o učinku emtricitabina in tenofovirja na novorojenčke/otroke ni zadosti. Zato se zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat STADA med dojenjem ne sme uporabljati.

Splošno priporočljivo je, da z virusom HIV okužene ženske v nobenem primeru ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

### Plodnost

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

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali iz odprtega, randomiziranega kliničnega preskušanja (GS-01-934, glejte poglavje 5.1), in ki sta bila verjetno oziroma morda povezana z emtricitabinom in/ali dizoproksiltenofoviratom, sta bila navzea (12 %) in driska (7 %). Varnostni profil emtricitabina in dizoproksiltenofovira v tej študiji je bil skladen s predhodnimi izkušnjami s tema učinkovinama, ko so bolniki vsako od njiju prejeli z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Pri bolnikih, ki so prejeli dizoproksiltenofovirat, so poročali o redkih dogodkih ledvične okvare, ledvične odpovedi in proksimalne ledvične tubulopatije (vključno s Fanconijevim sindromom), ki včasih vodijo h kostnim anomalijam (redko prispevajo k zlomom). Pri bolnikih, ki prejema emtricitabin in dizoproksiltenofovirat je priporočljivo spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba dizoproksiltenofovira in didanozina ni priporočljiva, saj lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5). Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev zdravljenja z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih s hkratno okužbo z virusom HIV in HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

### Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

V preglednici 2 so po organskih sistemih in pogostosti navedeni neželeni učinki, ki so vsaj možno povezani z zdravljenjem s sestavinama emtricitabina in dizoproksiltenofovira iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja zdravila. V razvrstitvah pogostosti 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 2: Povzetek neželenih učinkov, povezanih s posameznima učinkovinama emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom na podlagi kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila**

<b>Pogostnost</b>	<b>emtricitabin</b>	<b>dizoproksiltenofovirat</b>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>		
Pogosti:	nevtropenija	
Občasni:	anemija <sup>2</sup>	
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>		
Pogosti:	alergijska reakcija	
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>		
Zelo pogosti:		hipofosfatemija <sup>1</sup>
Pogosti:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Občasni:		hipokaliemija <sup>1</sup>
Redki:		laktacidoza
<i>Psihiatrične motnje:</i>		
Pogosti:	nespečnost, nenavadne sanje	
<i>Bolezni živčevja:</i>		
Zelo pogosti:	glavobol	omotičnost
Pogosti:	omotičnost	glavobol
<i>Bolezni prebavil:</i>		
Zelo pogosti:	driska, navzea	driska, bruhanje, navzea

Pogosti:	zvišana raven amilaze, vključno z zvišano ravno pankreasne amilaze, zvišana raven serumske lipaze, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija	bolečine v trebuhu, napenjanje, flatulenca
Občasni:		pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>		
Pogosti:	zvišana raven serumske aspartat aminotransferaze (AST) in/ali zvišana raven serumske alanin aminotransferaze (ALT), hiperbilirubinemija	zvišane ravni transaminaz
Redki:		hepatična steatoza, hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>		
Zelo pogosti:		izpuščaj
Pogosti:	vezikulobulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, rdečica, pruritus, urtikarija, sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) <sup>2</sup>	
Občasni:	angioedem <sup>3</sup>	
Redki:		angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>		
Zelo pogosti:	zvišane ravni kreatinske kinaze	
Občasni:		rabdomioliza <sup>1</sup> , mišična oslabeledost <sup>1</sup>
Redki:		osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) <sup>1,3</sup> , miopatija <sup>1</sup>
<i>Bolezni sečil:</i>		
Občasni:		zvišana raven kreatinina, proteinurija, proksimalna ledvična tubulopatija, vključno z Fanconijevim sindromom
Redki:		ledvična odpoved (akutna in kronična), akutna tubularna nekroza, nefritis (vključno z akutnim intersticijskim nefritisom) <sup>3</sup> , nefrogeni diabetes insipidus
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>		
Zelo pogosti:		astenija
Pogosti:	bolečina, astenija	

<sup>1</sup>Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. Ne obravnava se kot vzročno povezan z dizoproksiltenofoviratom v odsotnosti tega stanja.

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

<sup>3</sup>Ta neželeni učinek je bil identificiran v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila, vendar ga v randomiziranih nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri odraslih ali v kliničnih preskušanjih emtricitabina pri otrocih z virusom HIV ali v randomiziranih nadzorovanih kliničnih preskušanjih dizoproksiltenofovira ali v podaljšanem programu dostopanja do dizoproksiltenofovira niso opazili. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega

števila bolnikov, izpostavljenih emtricitabinu v randomiziranih nadzorovanih kliničnih preskušanjih (n = 1.563) ali dizoprosiltenofoviratu v randomiziranih nadzorovanih kliničnih preskušanjih in podaljšanem programu dostopanja (n = 7.319).

#### Opis izbranih neželenih učinkov

*Ledvična okvara:* Ker lahko emtricitabin in dizoprosiltenofovirat povzročita ledvično poškodbo, se priporoča spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Proksimalna ledvična tubulopatija je po prekinitvi dizoprosiltenofovirata običajno izzvenela ali se je izboljšala. Vendar pa pri nekaterih bolnikih upad očistka kreatinina ni povsem izzvenel, kljub prekinitvi zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom. Pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro (kot so bolniki z dejavniki tveganja za ledvice ob izhodišču, napredovalo okužbo z virusom HIV ali bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila) je tveganje za nepopolno okrevanje ledvične funkcije kljub prekinitvi uporabe dizoprosiltenofovirata večje (glejte poglavje 4.4).

*Medsebojno delovanje z didanozinom:* Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina ni priporočljiva, saj povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40–60 %, kar lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih z didanozinom (glejte poglavje 4.5). Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna.

*Presnovni parametri:* Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša raven 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 je Gravesova bolezen); 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

Za otroke, mlajše od 18 let, ni zadosti podatkov o varnosti. Uporaba emtricitabina in dizoprosiltenofovirata pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

#### Druge posebne populacije

*Starejši bolniki:* Emtricitabina in dizoprosiltenofovirata niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri starejših bolnikih zmanjšana, je večja, zato je pri zdravljenju starejših bolnikov z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

*Bolniki z ledvično okvaro:* Ker lahko dizoprosiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno spremljanje delovanja ledvic pri vseh bolnikih z ledvično okvaro, ki se zdravijo z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

*Bolniki s hkratno okužbo z virusom HIV/HSV ali HCV:* V študiji GS-01-934 je imelo hkratno okužbo HSV (n = 13) ali HCV (n = 26) le omejeno število bolnikov. Neželeni učinki emtricitabina in dizoprosiltenofovirata pri bolnikih, ki so hkrati okuženi še z virusom HIV/HSV ali HIV/HCV, so bili podobni tistim, ki jih imajo bolniki, okuženi z virusom HIV brez hkratne okužbe. Kot pričakovano, pa je pri teh bolnikih pogostejše zvišanje ravni AST in ALT, kot pri bolnikih, okuženih samo z virusom HIV.

*Poslabšanje hepatitisa po prekinitvi zdravljenja:* Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki imajo hkratno okužbo z virusom HSV, 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerka je treba pri bolniku 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 in farmakodinamični učinki

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 zavirata HIV-1 reverzno transkriptazo, kar privede do prekinitve verige DNA.

Emtricitabin trifosfat in tenofovir difosfat sta šibka zaviralca sesalske DNA-polimeraze, toksičnost za mitohondrije pa v *in vitro* ali *in vivo* pogojih ni bila dokazana.

*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*: 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 treba izogniti pri bolnikih z virusom HIV-1, ki so



nosilci mutacije K65R. Poleg tega je substitucija K70E reverzne transkriptaze HIV-1, ki se razvije s tenofovirjem, povzročila zmanjšano občutljivost za abakavir, emtricitabin, lamivudin in tenofovir.

Bolniki, pri katerih je HIV-1 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.

*Rezistenca in vivo (pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili):* 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 RNA > 400 kopij/ml v 48., 96. ali 144. tednu ali ob zgodnji prekinitvi jemanja proučevanega 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 emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, primerjal s skupino, ki je prejela lamivudin/zidovudin pri vseh osebah);
- 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.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V odprti, randomizirani klinični študiji (GS-01-934) so 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 emtricitabin/dizoproksiltenofovirat in efavirenz od 96. do 144. tedna. Na začetku študije so imele randomizirane skupine podobno mediano števila HIV-1 RNA v plazmi ( $5,02$  in  $5,00 \log_{10}$  kopij/ml) in CD4 ( $233$  in  $241$  celic/mm<sup>3</sup>). Primarni cilj učinkovitosti pri tej študiji je bilo doseganje in vzdrževanje potrjenih koncentracij HIV-1 RNA < 400 kopij/ml v 48 tednih. Sekundarne analize učinkovitosti v 144 tednih so vključile del bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNA < 400 ali < 50 kopij/ml in spremembo števila celic CD4 od začetka študije. Podatki za primarni cilj po 48 tednih so pokazali, da je imela kombinacija emtricitabina, dizoproksiltenofovira in efavirenta večjo protivirusno učinkovitost kot fiksna kombinacija lamivudina in zidovudina z efavirenzom, kot je prikazano v preglednici 3. Tudi podatki za sekundarni cilj po 144 tednih so predstavljeni v preglednici 3.

**Preglednica 3: Podatki o učinkovitosti po 48. in 144. tednu v študiji GS-01-934, v kateri so emtricitabin, dizoproksiltenofovirat in efavirenz dajali bolnikom z okužbo HIV-1, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili**

	GS-01-934 48-tedensko zdravljenje		GS-01-934 144-tedensko zdravljenje	
	emtricitabin + dizoproksiltenofovirat + efavirenz	lamivudin + zidovudin + efavirenz	emtricitabin + dizoproksiltenofovirat + efavirenz*	lamivudin + zidovudin + efavirenz
HIV-1 RNA < 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-odstotni IZ)	11 % (4 % do 19 %)		13 % (4 % do 22 %)	

HIV-1 RNA < 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-odstotni IZ)	9 % (2 % do 17 %)		8 % (- 1 % do 17 %)	
Srednja sprememba števila celic CD4 od začetka študije (celic/mm <sup>3</sup> )	+ 190	+ 158	+ 312	+ 271
Vrednost p	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Razlika (95-odstotni IZ)	32 (9 do 55)		41 (4 do 79)	

\* Bolniki, ki so prejeli emtricitabin, dizoprosiltenofovirat in efavirenz, so dobivali emtricitabin in dizoprosiltenofovirat 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 ločeni 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 RNA < 50 kopij/ml. Srednje spremembe števila celic CD4 so bile od začetka študije + 185 celic/mm<sup>3</sup> pri skupini z režimom zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem enkrat na dan in + 196 celic/mm<sup>3</sup> pri skupini z režimom zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem dvakrat na dan.

Majhno število kliničnih izkušenj pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom HIV in HBV, kaže, da se zdravljenje z emtricitabinom ali dizoprosiltenofoviratom v kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju za nadzorovanje okužbe z virusom HIV odraža tudi v zmanjšanju HBV DNA (zmanjšanje 3 log<sub>10</sub> pri emtricitabinu oz. 4 do 5 log<sub>10</sub> pri dizoprosiltenofoviratu) (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost emtricitabina in dizoprosiltenofovirata pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Bioekvivalenca ene filmsko obložene tablete emtricitabina in dizoprosiltenofovirata z eno 200 mg trdo kapsulo emtricitabina in eno 245 mg filmsko obloženo tableto dizoprosiltenofovirata je bila ugotovljena po zaužitju enkratnega odmerka pri zdravih osebah na tešče. Pri zdravih osebah se po peroralnem vnosu emtricitabina in dizoprosiltenofovirata, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat hitro absorbirata in dizoprosiltenofovirat se pretvori v tenofovir. Najvišje koncentracije emtricitabina in tenofovirja so opažene v serumu znotraj 0,5 ure do 3,0 ur po zaužitju na tešče. Jemanje emtricitabina in dizoprosiltenofovirata s hrano se je odražalo v približno tričetrtini zakasnitvi pri doseganju najvišje koncentracije tenofovirja ter povečanju AUC tenofovirja za približno 35 % in C<sub>max</sub> za približno 15 % pri jemanju ob z maščobami bogatem ali lažjem obroku, v primerjavi z jemanjem na tešče. Za optimalno absorpcijo tenofovirja se priporoča emtricitabin in dizoprosiltenofovirat jemati 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 distribuirana.

*In vitro* je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu od 0,02 do 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 citrokroma CYP450. Emtricitabin tudi ni zaviral uridin-5'-difosfoglukuronil-transferaze, encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

#### Izločanje

Emtricitabin se primarno izloča skozi ledvice – celoten odmerek se izloči z urinom (približno 86 %) in z blatom (približno 14 %). 13 % emtricitabina se v urin izloči v obliki treh presnovkov. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja emtricitabina približno 10 ur.

Tenofovir se primarno izloča skozi ledvice tako s filtracijo kot z aktivnim tubulnim 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 glomerulne filtracije. To nakazuje, da ima aktivna tubulna sekrecija pomembno vlogo pri izločanju tenofovirja. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja tenofovirja približno 12 do 18 ur.

#### Starejši bolniki

Farmakokinetične študije z emtricitabinom ali tenofovirjem pri bolnikih starejših od 65 let niso bile izvedene.

#### Spol

Farmakokinetika emtricitabina in tenofovirja je podobna 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 proučevali pri različnih etničnih skupinah.

#### Pediatrična populacija

Na splošno je farmakokinetika emtricitabina pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih (starih od 4 mesece do 18 let) podobna tisti, ki so jo opazili pri odraslih. Farmakokinetične študije s tenofovirjem pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) niso bile izvedene.

#### 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 jemanju enkratnih odmerkov emtricitabina po 200 mg ali dizoproksiltenofovirata po 245 mg 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 ( $Cl_{CR}$ ) (normalna ledvična funkcija je pri  $Cl_{CR} > 80$  ml/min;

blaga ledvična okvara pri  $Cl_{CR} = 50\text{--}79$  ml/min; zmerna ledvična okvara pri  $Cl_{CR} = 30\text{--}49$  ml/min in huda ledvična okvara pri  $Cl_{CR} = 10\text{--}29$  ml/min).

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic 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 normalnim delovanjem ledvic 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 emtricitabina in dizoproksiltenofovirata v daljših časovnih intervalih za bolnike z zmerno ledvično okvaro odražalo v višjih najvišjih plazemskih koncentracijah in nižjih nivojih  $C_{\min}$  v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Klinične posledice tega niso znane.

Pri bolnikih 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.

Priporočljivo je prilagoditi interval med odmerki za emtricitabin in dizoproksiltenofovirat pri bolnikih z očištkom kreatinina med  $30$  in  $49$  ml/min. Emtricitabin in dizoproksiltenofovirat nista primerna za bolnike s  $Cl_{CR} < 30$  ml/min ali za bolnike na hemodializi (glejte poglavje 4.2).

Izvedena je bila majhna 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 očiščka 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.

#### Jetrna okvara

Farmakokinetike emtricitabina in dizoproksiltenofovirata niso proučevali pri bolnikih z jetrno okvaro. Vendar je malo verjetno, da bi bilo potrebno prilagoditi odmerke emtricitabina in dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z jetrno okvaro.

Farmakokinetike emtricitabina še niso proučevali na osebah, ki niso okužene z virusom HBV in z različnimi stopnjami jetrne insuficience. Na splošno je bila farmakokinetika emtricitabina pri osebah, okuženih z virusom HBV, zelo podobna tisti 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 treba prilagoditi odmerjanja. Pri osebah brez jetrne okvare je bila srednja (% koeficienta variacije) vrednost  $C_{\max}$   $223$  (34,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  in  $AUC_{0-\infty}$   $2.050$  (50,8 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tenofovirja, v primerjavi z  $289$  (46,0 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  in  $2.310$  (43,5 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tenofovirja pri osebah z zmerno jetrno okvaro ter  $305$  (24,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  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:* Neklinični 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*: Neklinične 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 znižanje 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  $\geq 5$ -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 ( $\geq 40$ -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 sinteze DNA (UDS – *Unscheduled DNA Synthesis*) na primarnih podganjih 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 majhno pojavnost 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 ali študijah toksičnosti s ponavljajočimi odmerki, 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:*

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza (E460)  
predgelirani koruzni škrob  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat (E470b)

*Filmska obloga:*

polivinilalkohol (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 4000 (E1521)  
smukec (E553b)  
indigotin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

Po prvem odprtju: 30 dni pri temperaturi do 25 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko za otroke varno navojno zaporko, ki vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in HDPE vsebnik s sušilnim sredstvom iz silikagela, ki je prosto znotraj plastenke.

Škatla z eno plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in s tremi plastenkami s 30 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

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

H/17/02321/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 6. 4. 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30. 6. 2016