

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoprosiltenofovirata (v obliki maleata).

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 93,6 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo zelena, bikonveksna, filmsko obložena tableta kapsulne oblike, z dimenzijami 19,80 mm x 9,00 mm, z vtisnjenima oznako "M" na eni strani in "ETD" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1:

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

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan je indicirano tudi za zdravljenje mladostnikov, okuženih s HIV-1, z odpornostjo ali toksičnostmi na NRTI, zaradi katere uporaba zdravil prve izbire ni mogoča (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

#### Zaščita pred izpostavitvijo (Pre-exposure prophylaxis - PrEP):

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan 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 poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan 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.

Posamezni pripravki emtricitabina in dizoprosiltenofovirata so na voljo za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1, če je treba prekiniti terapijo ali prilagoditi odmere ene od učinkovin zdravila

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan. Prosimo, upoštevajte povzetek glavnih značilnosti teh zdravil.

Če se izpusti odmerek emtricitabina/dizoproksiltenofovirata v roku 12 ur od časa, ko se ga običajno vzame, je treba vzeti emtricitabin/dizoproksiltenofovirat takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljevati z običajnim režimom odmerjanja. Če se izpusti odmerek emtricitabina/dizoproksiltenofovirata 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 Mylan pride do bruhanja, je potrebno vzeti drugo tableto. Če pride do bruhanja več kot 1 uro po jemanju zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, se ne sme vzeti drugega odmerka.

### Posebne populacije

#### *Starostniki:*

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 Mylan 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**

	<b>Zdravljenje okužbe s HIV-1</b>	<b>Zaščita pred izpostavitvijo</b>
Blaga ledvična okvara (CrCl 50–80 ml/min)	Omejeno število podatkov iz kliničnih študij podpira odmerjanje enkrat dnevno (glejte poglavje 4.4).	Omejeno število podatkov iz kliničnih študij podpira odmerjanje enkrat dnevno pri posameznikih, ki niso okuženi s HIV-1 in imajo očistek kreatinina 60–80 ml/min. Uporaba se ne priporoča pri posameznikih, ki niso okuženi s HIV-1 in imajo očistek kreatinina < 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 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 se pri tej populaciji ne priporoča.
Huda ledvična okvara (CrCl < 30 ml/min) in bolniki na hemodializi	Zdravilo se ne priporoča, ker ustreznega zmanjšanja odmerka ni mogoče doseči s kombinirano tableto.	Uporabe se pri tej populaciji ne priporoča.

#### *Pediatrični bolniki z ledvično okvaro:*

Uporabe se ne priporoča pri posameznikih, 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/dizoprosiltenofovirata pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2).

### Način uporabe

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

Filmsko obloženo tableto se lahko raztopi v približno 100 ml vode, pomarančnega ali grozdnega soka. Tako pripravljena raztopina se takoj popije.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Uporaba za zaščito pred izpostavitvijo pri posameznikih z neznanim ali pozitivnim statusom okužbe s HIV-1.

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

#### Prenos virusa HIV

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

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

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

#### Splošna strategija za preprečevanje okužbe s HIV-1

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat ni vedno učinkovit pri preprečevanju okužbe s HIV-1. Čas do začetka zaščite po pričetku jemanja emtricitabina/dizoprosiltenofovirata ni znan.

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat se sme uporabljati le za zaščito pred izpostavitvijo kot del splošne strategije za preprečevanje okužbe s HIV-1, vključno z uporabo drugih ukrepov za preprečevanje okužbe s HIV-1 (npr. dosledna in pravilna uporaba kondoma, poznavanje statusa okužbe s HIV-1, redno testiranje za druge spolno prenosljive okužbe).

#### *Tveganje za rezistenco pri neodkriti okužbi s HIV-1*

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat se sme uporabljati le za zmanjševanje tveganja okužbe s HIV-1 pri posameznikih, ki so potrjeno HIV negativni (glejte poglavje 4.3). Posamezniki morajo negativni status okužbe s HIV redno potrjevati (npr. najmanj vsake 3 mesece) z uporabo kombiniranega testa na antigen/protitelesa, pri tem pa morajo za zaščito pred izpostavitvijo jemati emtricitabin/dizoprosiltenofovirat.

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat sam ne predstavlja celotnega režima za zdravljenje okužbe s HIV-1, pri posameznikih z neodkrito okužbo s HIV-1, ki jemljejo le emtricitabin/dizoprosiltenofovirat, pa so se pojavile mutacije virusa HIV-1, povezane z rezistenco.

Če so prisotni klinični simptomi akutne virusne okužbe in obstaja sum na nedavno (< 1 mesec) izpostavljenost virusu HIV-1, je treba jemanje emtricitabina/dizoprosiltenofovirata zamakniti za najmanj en mesec in ponovno potrditi status okužbe s HIV-1 pred začetkom jemanja emtricitabina/dizoprosiltenofovirata za zaščito pred izpostavljenostjo.

### *Pomembnost adherence*

Učinkovitost emtricitabina/dizoproksiltenofovirata za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV-1 je v veliki meri odvisna od adherence, ki jo lahko preverimo z merjenjem koncentracije učinkovin v krvi (glejte poglavje 5.1). Posamezniki, ki niso okuženi s HIV-1, potrebujejo svetovanje v pogostih intervalih za strogo upoštevanje priporočenega režima dnevnega odmerjanja emtricitabina/dizoproksiltenofovirata.

### Bolniki, okuženi z virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih, okuženih s HIV-1, s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za hude neželene učinke na delovanje jeter, lahko s smrtnim izidom. 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 emtricitabina/dizoproksiltenofovirata za zaščito pred izpostavitvijo pri bolnikih z okužbo s 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.

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

Prekinitiv zdravljenja z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom pri bolnikih z okužbo s HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolniki z okužbo s HBV, ki prekinajo zdravljenje z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom, 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 prekinitiv zdravljenja ni priporočena, saj poslabšanje hepatitisa po zdravljenju lahko povzroči jetrno dekompenzacijo.

### Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost emtricitabina/dizoproksiltenofovirata nista bili ugotovljeni pri bolnikih s pomembno osnovno jetrno boleznijo. Farmakokinetične lastnosti tenofovirja so preučevali pri bolnikih z jetrno okvaro in ugotovili, da prilagoditev odmerka ni potrebna. Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina niso proučevali 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 emtricitabina/dizoproksiltenofovirata (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s HIV-1, s prej obstoječo 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 jemanja zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan za zdravljenje okužbe s HIV-1 ali za uporabo za zaščito pred izpostavitvijo se priporoča izračun očistka 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, okuženih 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 emtricitabin/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 zmanjšanjem serumskega fosfata na  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l) je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom. Enako velja tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Varnost emtricitabina/dizoproksiltenofovirata za ledvice pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina  $< 80$  ml/min), okuženih s 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 dizoproksiltenofovirat 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 emtricitabina/dizoproksiltenofovirata 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 prejemajo emtricitabin/dizoproksiltenofovirat s podaljšanim intervalom med odmerki. Uporaba emtricitabina/dizoproksiltenofovirata 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 (PrEP)*

Emtricitabina/dizoproksiltenofovirata niso preučevali pri posameznikih, ki niso okuženi s HIV-1 in imajo očistek kreatinina  $< 60$  ml/min, zato se 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 emtricitabin/dizoproksiltenofovirat 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 emtricitabina/dizoproksiltenofovirata. O prekinitvi uporabe emtricitabina/dizoproksiltenofovirata je treba razmisliti 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 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).

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

#### *Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1*

V 144 tednov trajajoči kontrolirani klinični študiji (GS-99-903), 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.

#### *Zaščita pred izpostavitvijo*

V kliničnih študijah posameznikov, ki niso bili okuženi s HIV-1, so opazili majhno zmanjšanje mineralne gostote kosti (MGK). V študiji, v katero je bilo vključenih 498 moških, so bile povprečne spremembe MGK od izhodišča do 24. tedna pri moških, ki so dnevno za zaščito jemali emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (n = 247), v primerjavi z moškimi, ki so prejeli placebo (n = 251), od -4,0 % do -1,0 % na kolkih, hrbtenici, vratu stegenice in trohantru.

#### 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 emtricitabina/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 dizoprosiltenofoviratom ali po prekinitvi uporabe emtricitabina/dizoprosiltenofovira za zaščito pred izpostavitvijo ni mogoče z gotovostjo določiti.

Priporoča se multidisciplinarni pristop, s katerim se presodi o razmerju med koristmi in tveganji zdravljenja okužbe z virusom HIV-1 ali zaščite neokuženih mladostnikov pred izpostavitvijo z emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom, in sprejme odločitev glede ustreznega spremljanja med zdravljenjem (vključno z odločitvijo o prenehanju zdravljenja) ter razmisli o potrebi po dodatnem zdravljenju za vsakega posameznega bolnika.

Pri uporabi emtricitabina/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 emtricitabina/dizoprosiltenofovira.

#### Učinki na ledvice

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 12 let, okuženih s 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 uvedbo emtricitabina/dizoprosiltenofovirata za zdravljenje okužbe s HIV-1 ali zaščite pred izpostavitvijo ovrednotiti, nato pa jo je treba med uporabo spremljati kot pri odraslih osebah (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 emtricitabin/dizoprosiltenofovirat, 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 uporabe emtricitabina/dizoprosiltenofovirata. O prekinitvi uporabe emtricitabina/dizoprosiltenofovirata 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 emtricitabina/dizoprosiltenofovirata pri posameznikih z ledvično okvaro, starih manj kot 18 let, se ne priporoča (glejte poglavje 4.2). Emtricitabina/dizoprosiltenofovirata ni dovoljeno uvesti pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro, pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom razvije ledvična okvara, pa je treba uporabo prekiniti.

#### Učinki na kosti

Uporaba dizoprosiltenofovirata lahko povzroči zmanjšanje MKG. Učinki sprememb v MKG zaradi dizoprosiltenofovirata na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za prihodnje zlome niso gotovo znani (glejte poglavje 5.1).

Ob odkritju kostnih nenormalnosti ali sumu nanje med uporabo emtricitabina/dizoprosiltenofovirata pri katerem koli pediatričnem bolniku 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 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 s 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 je 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 z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom 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 z obolenji, povezanimi s HIV.

### 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

Uporabi emtricitabina/dizoproksiltenofovira se je treba izogibati sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba z nefrotoksičnim zdravilom neizogibna, je treba tedensko nadzirati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih s HIV-1, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom 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 emtricitabina/dizoproksiltenofovira z NSAID je potrebno ustrezno spremljati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih s HIV-1, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom 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 dizoproksiltenofoviričevega z okrepljenimi zaviralci proteaze skrbno pretehtati.

Emtricitabina/dizoproksiltenofovira se ne sme dajati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, dizoproksiltenofovirat, alafenamidtenofovirat ali druge analoge citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.5). Emtricitabina/dizoproksiltenofovira se ne sme uporabljati sočasno z dipivoksiladefoviratom.

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

Sočasna uporaba dizoproksiltenofovira z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem poveča koncentracije tenofovira v plazmi, še posebej, če se uporablja skupaj z režimom zdravljenja HIV, ki vključuje dizoproksiltenofovirat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat).

Varnost dizoproksiltenofovira skupaj z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem ni bila ugotovljena. Upoštevati je treba možna tveganja in koristi, povezana s sočasnim dajanjem, še posebej pri bolnikih s povečanim tveganjem za ledvično insuficienco. Pri bolnikih, ki prejemajo ledipasvir/sofosbuvir,

sofosbuvir/velpatasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir sočasno z dizoproksiltenofovirjem in okrepljenim zaviralcem proteaze HIV, je treba spremljati možne neželene učinke, povezane z dizoproksiltenofoviratom.

#### *Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina*

Sočasno dajanje dizoproksiltenofovirata in didanozina se ne priporoča (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 dizoproksiltenofovirat 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 emtricitabina/dizoproksiltenofovirata s tretjim analogom nukleozidov.

#### Starostniki

Emtricitabina/dizoproksiltenofovirata niso proučevali pri posameznikih, starejših od 65 let. Obstaja večja verjetnost, da je ledvična funkcija pri posameznikih, starejših od 65 let, zmanjšana, zato je pri dajanju emtricitabina/dizoproksiltenofovirata starejšim ljudem potrebna previdnost.

#### Pomožne snovi

Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Tablete s fiksno kombinacijo emtricitabin/dizoproksiltenofovirat vsebujejo emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, zato se pri uporabi emtricitabina/dizoproksiltenofovirata lahko pojavijo katere koli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin. 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 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 ni priporočljiva

Emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, dizoproksiltenofovirat, tenofoviralfenamid ali druge analoge citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.4). Emtricitabina/dizoproksiltenofovirata se ne sme uporabljati sočasno z dipivoksiladefoviratom.

*Didanozin*: Sočasna uporaba emtricitabina/dizoproksiltenofovirata 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, lahko sočasna uporaba emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in zdravil, ki zmanjšujejo delovanje ledvic ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo (npr. cidofovir), poveča serumske koncentracije emtricitabina, tenofovirja in/ali sočasno uporabljenih zdravil.

Emtricitabina/dizoproksiltenofovirata 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 nanje (glejte poglavje 4.4).

### Druge interakcije

Interakcije med emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom ali njegovo(-imi) posamično(-imi) učinkovino(-ami) in drugimi zdravili so navedene v preglednici 2 spodaj (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-odstotni intervali zaupanja so prikazani v oklepajih, če so na voljo.

### **Preglednica 2: Interakcije med emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom ali njegovo(-imi) posamično(-imi) učinkovino(-ami) in drugimi zdravili**

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB</b>		
<b>Protiretrovirusne učinkovine</b>		
<b>Zaviralci proteaz</b>		
atazanavir/ritonavir/dizoproksiltenofovirat (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno/ 245 mg enkrat dnevno)	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/dizoproksiltenofovirat (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno/ 245 mg enkrat dnevno)	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 tenofoviratom, 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 dvakrat dnevno/100 mg dvakrat dnevno/245 mg enkrat dnevno)	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 tenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<b>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
didanozin/dizoproksiltenofovirat	Sočasna uporaba dizoproksiltenofovira in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40–60%.	Sočasna uporaba emtricitabina/dizoproksiltenofovira in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu lahko poveča neželene učinke, povezane z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoproksiltenofovira 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 dizoproksiltenofoviratom je bilo v več preizkušenih kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV 1 povezano s poročili o visoki stopnji virološkega neuspeha.
didanozin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
lamivudin/dizoproksiltenofovirat	lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % do ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44 do ↓ 12) C <sub>min</sub> : n/i  tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 do ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↓ 96 do ↑ 108) C <sub>min</sub> : n/i	Lamivudina in emtricitabina/dizoproksiltenofovira se ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).
efavirenz/dizoproksiltenofovirat	efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 do ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9 do ↑ 2) C <sub>min</sub> : n/i  tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 do ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (↓ 6 do ↑ 22) C <sub>min</sub> : n/i	Prilagoditev odmerka efavirensa ni potrebna.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB</b>		
<b>Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa B (HBV)</b>		
adefovirdipivoksilat/dizoproksiltenofovirat	adefovirdipivoksilat: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 do ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 13 do ↓ 0) C <sub>min</sub> : n/i  tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 do ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1 % (↓ 7 do ↑ 6) C <sub>min</sub> : n/i	Adefovirdipivoksilata in emtricitabina/dizoproksiltenofovira se ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<b>Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa C (HCV)</b>		
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)<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-3310072: 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>tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % (↑ 37 do ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47 % (↑ 38 do ↑ 57)</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, 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.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)<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-3310072: 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>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, 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.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno.)</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>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 do ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56 to ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137 do ↑ 197)</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>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>ledipasvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 do ↑ 50) <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 91 % (↑ 74 do ↑ 110)</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirju lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi.</p> <p>Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>



Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<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<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 do ↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61 % (↑ 51 do ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115 % (↑ 105 do ↑ 126)</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko povzroča neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 37 do ↑ 49)</p> <p>velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 do ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 41 do ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301 % (↑ 257 do ↑ 350)</p> <p>atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 20 do ↑ 61)</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 % (↑ 15 do ↑ 44)</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 43 do ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 31 do ↑ 48)</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in atazanavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno 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>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 do ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38 % (↓ 46 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24 % (↓ 35 do ↓ 11) 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>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 do ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 45 do ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52 % (↑ 45 do ↑ 59)</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno 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>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 do ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41 % (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % (↓ 41 do ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 43 do ↑ 85)</p> <p>lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % (↑ 27 do ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in lopinavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno 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>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + raltegravir (400 mg dvakrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 21 % (↓ 58 do ↑ 48)  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 do ↑ 45) C <sub>max</sub> : ↑ 46 % (↑ 39 do ↑ 54) C <sub>min</sub> : ↑ 70 % (↑ 61 do ↑ 79)	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).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38 % (↑ 14 do ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 do ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 57 do ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57 % (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 do ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77 % (↑ 53 do ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121 % (↑ 100 do ↑ 143)</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.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 do ↑ 46) C <sub>max</sub> : ↑ 44 % (↑ 33 do ↑ 55) C <sub>min</sub> : ↑ 84 % (↑ 76 do ↑ 92)	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).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg enkrat dnevno) <sup>3</sup> + darunavir (800 mg enkrat dnevno) + ritonavir (100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: N/V</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/V</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C<sub>max</sub>: ↑ 72 % C<sub>min</sub>: ↑ 300 %</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>ritonavir: AUC: ↑ 45 % C<sub>max</sub>: ↑ 60 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</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.</p> <p>Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>



Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 % (↓ 40 do ↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 % (↓ 30 do ↑ 16)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % (↑ 8 do ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ribavirin/dizoproksiltenofovirat	ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 do ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 11 do ↑ 1) C <sub>min</sub> : n/i	Prilagoditev odmerka ribavirina ni potrebna.
<b>Protivirusna zdravila za zdravljenje virusa herpesa</b>		
famciklovir/emtricitabin	famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 do ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 22 do ↑ 11) C <sub>min</sub> : n/i  emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 do ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 20 do ↑ 1) C <sub>min</sub> : n/i	Prilagoditev odmerka famciklovirja ni potrebna.
<b>Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami</b>		
rifampicin/dizoproksiltenofovirat	tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 do ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16 % (↓ 22 do ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15 % (↓ 12 do ↓ 9)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>PERORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
norgestimat/etinilestradiol/dizoproksiltenofovirat	norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 do ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 27 do ↑ 24) C <sub>min</sub> : n/i  etinilestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 do ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6 % (↓ 13 do ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2 % (↓ 9 do ↑ 6)	Prilagoditev odmerka norgestimata/etinilestradiola ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
takrolimus/ dizoproksiltenofovirat/emtricitabin	takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 do ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3 % (↓ 3 do ↑ 9) C <sub>min</sub> : n/i  emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 do ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 17 do ↓ 5) C <sub>min</sub> : n/i  tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 do ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 do ↑ 27) C <sub>min</sub> : n/i	Prilagoditev odmerka takrolimusa ni potrebna.
<b>OPIOIDNI ANALGETIKI</b>		
metadon/dizoproksiltenofovirat	metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 do ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5 % (↓ 3 do ↑ 14) C <sub>min</sub> : n/i	Prilagoditev odmerka metadona ni potrebna.

n/i = ni izračuna

N/V = ni veljavno

<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.

<sup>3</sup> 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 manjše število podatkov pri nosečnicah (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacije ali fetoneonatalno toksičnost, povezane z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom. Študije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata na živalih ne kažejo vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zato se lahko pretehta možnost uporabe emtricitabina/dizoproksiltenofovirata med nosečnostjo, če je potrebno.

##### Dojenje

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

Splošno priporočilo je, naj s HIV okužene ženske v nobenem primeru ne dojijo, da se prepreči prenos HIV na dojenčka.

##### Plodnost

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

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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Posameznike je kljub temu 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 iz odprte, randomizirane klinične študije 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:* Dve randomizirani, s placebom nadzorovani študiji (iPrEx, Partners PrEP), v katerih je 2.830 odraslih, ki niso bili okuženi s HIV-1, enkrat dnevno prejelo emtricitabin/dizoprosiltenofovirat za zaščito pred izpostavitvijo, nista pokazali nobenih novih neželenih učinkov emtricitabina/dizoprosiltenofovira. Bolnike so spremljali povprečno 71 oziroma 87 tednov. Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali v skupini, ki je prejela emtricitabin/dizoprosiltenofovirat v študiji iPrEx, je bil glavobol (1 %).

##### Seznam neželenih učinkov

Spodaj v preglednici 3 so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni neželeni učinki, ki so vsaj možno povezani z zdravljenjem z učinkovinama emtricitabinom/dizoprosiltenofoviratom pri bolnikih s HIV-1 na podlagi kliničnih študij in izkušenj po prihodu zdravila na tržišče. 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 emtricitabina/dizoprosiltenofovira na podlagi izkušenj iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila**

Pogostnost	Emtricitabin	Dizoprosiltenofovirat
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>		
Pogosto:	nevtropenija	
Občasno:	anemija <sup>2</sup>	
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>		
Pogosto:	alergijska reakcija	
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>		
Zelo pogosto:		hipofosfatemija <sup>1</sup>
Pogosto:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Občasno:		hipokaliemija <sup>1</sup>
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, abdominalna distenzija, flatulenca
Občasno:		pankreatitis

Pogostnost	Emtricitabin	Dizoprosiltenofovirat
<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) <sup>2</sup>	
Občasno:	angioedem <sup>3</sup>	
Redko:		angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>		
Zelo pogosto:	povišanje kreatin-kinaze	
Občasno:		rabdomioliza <sup>1</sup> , mišična oslabeledost <sup>1</sup>
Redko:		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>		
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) <sup>3</sup> , nefrogeni insipidusni diabetes
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>		
Zelo pogosto:		astenija
Pogosto:	bolečina, astenija	

<sup>1</sup> Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. Ne obravnava se kot vzročno povezan z dizoprosiltenofoviratom 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 opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila, vendar ga v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih ali v kliničnih študijah emtricitabina pri otrocih s HIV ali v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah dizoprosiltenofovirata ali v podaljšanem programu dostopanja do dizoprosiltenofovirata niso opazili. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih emtricitabinu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah (n = 1.563) ali dizoprosiltenofoviratu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah in podaljšanem programu dostopanja (n = 7.319).

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Ledvične okvare*

Ker lahko emtricitabin/dizoprosiltenofovirat povzroči ledvično okvaro, se priporoča nadziranje ledvične funkcije (glejte poglavje 4.4). Proksimalna ledvična tubulopatija je po prekinitvi zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom običajno izzvenela ali se je izboljšala. Vendar pa pri nekaterih bolnikih s HIV-1 upad očistka kreatinina ni povsem izzvenel kljub prekinitvi zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom. Pri bolnikih s tveganjem ledvične okvare (kot so bolniki z dejavniki tveganja za ledvice ob izhodišču, napredovalo boleznijo HIV ali bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila) je tveganje za nepopolno okrevanje ledvične funkcije kljub prekinitvi uporabe dizoprosiltenofovirata večje (glejte poglavje 4.4).

### *Laktacidoza*

Pri uporabi dizoprosiltenofovirata 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 s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je sicer 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 boleznijo 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 s 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 sprememba barve 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 dizoproksiltenofoviratom, temelji na dveh randomiziranih preskušanjih (študiji GS-US-104-0321 in GS-US-104-0352) pri 184 pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1 (starih od 2 do < 18 let), ki so 48 tednov prejeli dizoproksiltenofovirat (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 dizoproksiltenofoviratom, so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah dizoproksiltenofovira 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 s HIV-1 (starih od 12 do < 18 let), so opazili manjše Z-vrednosti MKG pri osebah, ki so prejemale dizoproksiltenofovirat, kot pri osebah, ki so prejemale placebo. Pri otrocih, okuženih s HIV-1 (starih od 2 do 15 let), so opazili manjše Z-vrednosti MKG pri osebah, ki so prešle na zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, kot pri osebah, ki so ostale na režimu zdravljenja, ki je vključeval stavudine ali zidovudine (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V študiji GS-US-104-0352 je bilo 89 pediatričnih bolnikov, okuženih s HIV-1, z mediano starosti 7 let (razpon od 2 do 15 let) izpostavljenih dizoproksiltenofoviratu 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 dizoproksiltenofoviratom prekinili. Sedem bolnikov je imelo ocenjene vrednosti hitrosti glomerularne filtracije (GFR, glomerular filtration rate) med 70 in 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Med njimi se je pri 3 bolnikih med zdravljenjem pojavilo klinično pomembno zmanjšanje ocenjene vrednosti GFR, ki se je po ukinitvi dizoproksiltenofovira izboljšala.

#### Druge posebne populacije

*Posamezniki z ledvično okvaro:* Ker lahko dizoproksiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno nadziranje ledvične funkcije pri vseh odraslih z ledvično okvaro, ki prejemajo

emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Uporabe emtricitabina/dizoproksiltenofovira se ne priporoča pri posameznikih, starih manj kot 18 let, z ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

*Bolniki s hkratno okužbo HIV/HBV ali HCV:* Neželeni učinki emtricitabina in dizoproksiltenofovira v študiji GS-01-934 pri omejenem številu bolnikov s 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 **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerka je treba 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: Sistemski virostatiki; zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij (HIV), kombinacije. Oznaka ATC: J05AR03

#### Mehanizem delovanja

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Dizoproksiltenofovirat se *in vivo* pretvori v tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenzin 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 rezultira v prekinitvi verige DNA.

Emtricitabin trifosfat in tenofovir difosfat sta šibka zaviralca sesalske DNA-polimeraze in toksičnost za mitohondrije pri *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

*In vitro*: Rezistenca je bila opažena *in vitro* in pri nekaterih bolnikih, okuženih s 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 s HIV-1, 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. 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, je pokazal zmanjšano občutljivost za zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom.

*Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 in vivo*: V odprti, randomizirani klinični študiji (GS-01-934) pri bolnikih, še nezdravljenih 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 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 z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom 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 s 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 v času serokonverzije pri osebah, ki so se okužile s HIV-1 po vključitvi v študijo, ni bila odkrita nobena različica HIV-1, ki bi izražala K65R, K70E, M184V ali M184I. Pri 3 od 10 oseb, ki so imele akutno okužbo s HIV v času vključitve v študijo, so bile mutacije M184I in M184V v virusu HIV odkrite pri 2 od 2 oseb v skupini, ki je prejela emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, in pri 1 od 8 oseb v skupini, ki je prejela placebo.

V klinični študiji Partners PrEP v času serokonverzije pri osebah, ki so se okužile s HIV-1 v času izvajanja študije, ni bila odkrita nobena različica HIV-1, ki bi izražala K65R, K70E, M184V ali M184I. Pri 2 od 14 oseb, ki so imele akutno okužbo s HIV v času vključitve v študijo, je bila mutacija K65R v virusu HIV odkrita pri 1 od 5 oseb v skupini, ki je prejela dizoproksiltenofovirat 245 mg, mutacija M184V (povezana z rezistenco na emtricitabin) pa je bila odkrita v virusu HIV pri 1 od 3 oseb v skupini, ki je prejela emtricitabin/dizoproksiltenofovirat.

### Klinični podatki

#### *Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1:*

V odprti, randomizirani klinični študiji (GS-01-934) so odrasli bolniki z okužbo 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, dizoprosiltenofovira 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 HIV-1, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili**

	GS-01-934 48-tedensko zdravljenje		GS-01-934 144-tedensko zdravljenje	
	emtricitabin + dizoprosiltenofovirat + efavirenz	lamivudin + zidovudin + efavirenz	emtricitabin + dizoprosiltenofovirat + 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/dizoprosiltenofovirat in 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 dizoprosiltenofovratom v kombinaciji z lopinavirjem/ritonavirjem enkrat ali dvakrat na dan. V 48. tednu je 70 % bolnikov v režimu zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem enkrat na dan in 64% bolnikov v režimu 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> in +196 celic/mm<sup>3</sup>.

Majhno število kliničnih izkušenj pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom HIV in HBV, kaže, da se zdravljenje z emtricitabinom ali dizoprosiltenofovratom v kombinirani protiretrovirusni terapiji 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 dizoprosiltenofovratu) (glejte poglavje 4.4).

*Zaščita pred izpostavitvijo*

Študija iPrEx (CO-US-104-0288) je ocenjevala emtricitabin/dizoprosiltenofovirat ali placebo pri 2.499 moških (ali transspolnih ženskah), ki niso bili okuženi s HIV in imajo spolne odnose z moškimi in ki imajo visoko tveganje za okužbo s HIV. Osebe so spremljali 4.237 človek-let. Značilnosti v izhodišču študije so povzete v preglednici 5.



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

	<b>Placebo (n = 1.248)</b>	<b>Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (n = 1.251)</b>
<b>Starost (leta), povprečje (SD)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Rasa, N (%)</b>		
Črnci/Afroameričani	97 (8)	117 (9)
Belci	208 (17)	223 (18)
Mešana/drugo	878 (70)	849 (68)
Azijci	65 (5)	62 (5)
<b>Hispanka/latinskoameriška etnična pripadnost, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Dejavniki spolnega tveganja pri presejanju</b>		
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 statusom okužbe) v preteklih 6 mesecih, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Sodelovanje v transakcijskem spolnem odnosu v preteklih 6 mesecih, N (%)	510 (41)	517 (41)
Znani partnerji s statusom HIV+ v preteklih 6 mesecih, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreakcija sifilisa, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serumska okužba z virusom herpes simpleks tipa 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Pozitivna prisotnost levkocita esteraza v urinu, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = nezaščiten receptivni analni spolni odnos

Pojavnosti 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 je bilo ocenjeno z zaznavanjem koncentracij učinkovine v plazmi ali znotraj celic v kontrolni študiji (preglednica 7).

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

	<b>Placebo</b>	<b>Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat</b>	<b>P-vrednost<sup>a,b</sup></b>
<b>Analiza mITT</b>			
Serokonverzija/N	83/1217	48/1224	0,002
Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ) <sup>b</sup>	42 % (18 %, 60 %)		
<b>URAI v 12 tednih pred presejanjem, analiza mITT</b>			
Serokonverzija/N	72/753	34/732	0,0349
Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ) <sup>b</sup>	52 % (28 %, 68 %)		

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

<sup>b</sup> Relativno zmanjšanje tveganja, izračunano za mITT na osnovi dogodka serokonverzije, tj. pojava po izhodišču študije do prvega obiska po zdravljenju (približno 1 mesec po prejemu zadnjega odmerka preiskovanega zdravila).

**Preglednica 7: Učinkovitost in adherenca v študiji CO-US-104-0288 (iPrEx, analiza usklajenih primerov in kontrol)**

Kohorta	Zaznana učinkovina	Nezaznana učinkovina	Relativno zmanjšanje tveganja (2-stranski 95-odstotni IZ) <sup>a</sup>
HIV-pozitivne osebe	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
HIV-negativne osebe pri usklajeni kontroli	63 (44 %)	81 (56 %)	–

<sup>a</sup> Relativno zmanjšanje tveganja, izračunano na osnovi dogodka serokonverzije (po izhodišču) od dvojno slepega obdobja zdravljenja do 8-tedenskega obdobja spremljanja. Samo vzorci oseb, ki so randomizirano prejemale emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, so bili ocenjeni glede zaznanih koncentracij dizoproksiltenofovira-DP v plazmi ali znotraj celic.

Klinična študija Partners PrEP (CO-US-104-0380) je ocenjevala emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, dizoproksiltenofovirat 245 mg ali placebo pri 4.758 s HIV neokuženih osebah iz Kenije ali Ugande, ki so bile v serološko neskladnem heteroseksualnem partnerstvu. Osebe so spremljali 7.830 človek-let. Značilnosti populacije v izhodišču so povzete v preglednici 8.

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

	Placebo (n = 1.584)	Dizoproksiltenofovirat 245 mg (n = 1.584)	Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (n = 1.579)
Starost (leta), mediana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Spol, N (%)</b>			
Moški	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Ženski	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Ključne lastnosti parov, N (%) ali mediana (Q1, Q3)</b>			
Zakonska zveza s partnerjem v študiji	1552 (98)	1543 (97)	1540 (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)

Pojavnost serokonverzije HIV je prikazana v preglednici 9. Stopnja serokonverzije HIV-1 pri moških, ki so prejeli emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, je bila 0,24/100 človek-let, stopnja serokonverzije HIV-1 pri ženskah, ki so prejemale emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, pa je bila 0,95/100 človek-let. Učinkovitost je bila močno odvisna od adherence, kar je bilo ocenjeno z zaznavanjem koncentracij učinkovine v plazmi ali znotraj celic, in je bila višja pri sodelujočih v podštudiji, ki so bili deležni aktivnega svetovanja glede adherence, kot je prikazano v preglednici 10.

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

	Placebo	Dizoproksiltenofovirat 245 mg	Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat
Serokonverzije/N <sup>a</sup>	52/1578	17/1579	13/1576
Pojavnost 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 %)

<sup>a</sup> Relativno zmanjšanje tveganja, izračunano za kohorto mITT na osnovi dogodka serokonverzije (po izhodišču študije). Aktivne študijske skupine so bile primerjane s skupinami, ki so prejemale placebo.

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

Količinska opredelitev preiskovanega zdravila	Število zaznanih primerov tenofovirja/skupno vzorci (%)		Ocena tveganja za zaščito pred HIV-1: zaznavanje v primerjavi z nezaznavanjem tenofovirja	
	Študijska skupina	Kohorta	Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Skupina FTC/dizoproksil tenofovirat <sup>a</sup>	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Skupina dizoproksiltenofovirat <sup>a</sup>	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
Podštudija adherence	Sodelujoči v podštudiji adherence <sup>b</sup>		Relativno zmanjšanje tveganja (95-% IZ)	p-vrednost
	Placebo	Dizoproksiltenofovirat 245 mg + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat		
Serokonverzije/ N <sup>b</sup>	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

<sup>a</sup> "Študijska skupina" = serokonverter HIV; „kohorta“ = 100 naključno izbranih oseb iz vsake od skupin, ki so prejemale dizoproksiltenofovirat 245 mg in emtricitabin/dizoproksiltenofovirat. Samo vzorci oseb iz študijske skupine ali kohorte, ki so bile naključno razporejene v skupino, ki je prejela dizoproksiltenofovirat 245 mg, ali v skupino, ki je prejela emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, so bili ocenjeni glede zaznanih koncentracij tenofovirja v plazmi.

<sup>b</sup> Sodelujoče v podštudiji so spremljali 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

Varnost in učinkovitost emtricitabina/dizoproksiltenofovirata pri otrocih, starih manj kot 12 let, nista bili dokazani.

Zdravljenje okužbe s HIV-1 pri pediatrični populaciji

Kliničnih študij z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom pri pediatrični populaciji, okuženi s HIV-1, niso izvedli.

Klinična učinkovitost in varnost emtricitabina/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 RNA do konca 48. tedna (89 % je doseglo  $\leq$  400 kopij/ml in 77 % je doseglo  $\leq$  50 kopij/ml).

#### *Študije z dizoproksiltenofoviratom*

V študiji GS-US-104-0321 se je 87 predhodno zdravljenih bolnikov, okuženih s 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 RNA 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 dizoprosiltenofoviratom v primerjavi s skupino s placebom. V 48. tednu so imeli šest mladostnikov v skupini z dizoprosiltenofoviratom 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 imelo 83 % bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, in 92 % bolnikov v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, koncentracije HIV-1 RNA < 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 RNA < 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 osebah, 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 osebah (5,6 %) so bili laboratorijski izsledki klinično skladni s proksimalno ledvično tubulopatijo; 4 med njimi so zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom prekinili (mediana izpostavljenost dizoprosiltenofoviratu 331 tedne).

Zaščita pred izpostavitvijo pri pediatrični populaciji  
Pričakuje se, da sta varnost in učinkovitost emtricitabina/dizoprosiltenofovirata za zaščito pred izpostavitvijo pri mladostnikih, ki upoštevajo dnevno odmerjanje, podobni kot pri odraslih z enako ravno adherence. Možnost učinkov na ledvice in kosti pri dolgoročni uporabi emtricitabina/dizoprosiltenofovirata za zaščito pred izpostavitvijo pri mladostnikih je negotova (glejte poglavje 4.4).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Bioekvivalenca ene filmsko obložene tablete emtricitabina/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/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/dizoprosiltenofovirata s hrano se je odražalo v približno tričetrtturni zakasnitvi pri doseganju maksimalne koncentracije tenofovirja ter povečanju AUC tenofovirja 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 tenofovirja je priporočljivo emtricitabin/dizoprosiltenofovirat jemati s hrano.

### Porazdelitev

Po intravenskem odmerku je volumen porazdelitve emtricitabina znašal približno 1,4 l/kg in volumen porazdelitve tenofovirja približno 800 ml/kg. Po peroralnem vnosu emtricitabina ali dizoprosiltenofovirata 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 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 dizoprosiltenofovirat 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 CYP450. Emtricitabin tudi ni inhibiral uridin-5'-difosfoglukuronil-transferaze, encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

### Izločanje

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

Tenofovir se primarno izloča preko ledvic 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.

### Starostniki

Farmakokinetične študije z emtricitabinom ali tenofovirjem (uporabljenim v obliki dizoprosiltenofovirata) niso bile izvedene pri starostnikih (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 (uporabljenega v obliki dizoprosiltenofovirata) niso posebej preučevali pri različnih etničnih skupinah.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetične študije z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom niso bile izvedene pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let). Farmakokinetične lastnosti tenofovirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bile ocenjene pri 8 mladostnikih s HIV-1 (starih od 12 do < 18 let) s telesno maso  $\geq 35$  kg in pri 23 otrocih s HIV-1, starih od 2 do < 12 let. Izpostavljenost tenofovirju, dosežena pri pediatričnih bolnikih, ki so peroralno prejeli dnevne odmerke dizoproksiltenofovira 245 mg ali 6,5 mg/kg telesne mase dizoproksiltenofovira do največjega odmerka 245 mg, je bila podobna izpostavljenosti pri odraslih, ki so prejeli odmerke dizoproksiltenofovira 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 (v starosti od 4 mesece do 18 let) podobne tistim, ki so bile opažene pri odraslih.

Na podlagi podobne izpostavljenosti emtricitabinu in tenofovirju (uporabljenem v obliki dizoproksiltenofovira) pri mladostnikih, okuženih s HIV-1, in neokuženih mladostnikih ter podobne izpostavljenosti emtricitabinu in tenofovirju pri mladostnikih, okuženih s HIV-1, in neokuženih odraslih se pričakuje, da bo farmakokinetika emtricitabina in tenofovirja pri mladostnikih, okuženih s HIV-1, in neokuženih mladostnikih podobna.

### Ledvična okvara

Na voljo je malo farmakokinetičnih podatkov za emtricitabin in tenofovir po sočasnem jemanju posameznih pripravkov ali v obliki fiksne kombinacije emtricitabina/dizoproksiltenofovira pri bolnikih z ledvično okvaro. Farmakokinetične parametre so v glavnem določili po vzetju enkratnih odmerkov 200 mg emtricitabina ali 245 mg dizoproksiltenofovira pri osebah, ki niso bile okužene s 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  $Cl_{Cr} = 50$ – $79$  ml/min; zmerna ledvična okvara pri  $Cl_{Cr} = 30$ – $49$  ml/min in huda ledvična okvara pri  $Cl_{Cr} = 10$ – $29$  ml/min).

Pri osebah 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 osebah z blago ledvično okvaro zvišala na 20 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , pri osebah z zmerno ledvično okvaro na 25 (23 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  in in pri osebah s hudo ledvično okvaro na 34 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Pri osebah 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 osebah z blago ledvično okvaro zvišala na 3.064 (30 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , pri osebah 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 osebah s hudo ledvično okvaro.

Pričakuje se, da se bo odmerjanje emtricitabina/dizoproksiltenofovira v daljših časovnih intervalih za bolnike s HIV-1 z zmerno ledvično okvaro odražalo v višjih maksimalnih plazemskih koncentracijah in nižjih nivojih  $C_{\min}$  v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo. Pri osebah s končno odpovedjo ledvic (ESRD, end-stage renal disease), ki so potrebovali hemodializo, se je med dializami izpostavljenost zdravilu znatno povešala 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 majhna klinična študija za ocenitev varnosti, protivirusne aktivnosti in farmakokinetike dizoproksiltenofovira 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 2–4-kratno povečanje izpostavljenosti tenofovirju in poslabšanje delovanja ledvic.

Farmakokinetike emtricitabina in tenofovirja (uporabljenega v obliki dizoproksiltenofovira) 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 emtricitabina/dizoproksiltenofovira niso proučevali pri osebah z jetrno okvaro.

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina še niso bile proučevane na osebah, ki niso okužene s HBV virusom 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 bolnikih, okuženih z virusom HIV.

Osebam brez okužbe s HIV, ki so imele 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  $AUC_{0-\infty}$  2.050 (50,8 %) ng•h/ml tenofovirja, v primerjavi z 289 (46,0 %) ng/ml in 2.310 (43,5 %) ng•h/ml tenofovirja pri osebah z zmerno jetrno okvaro ter 305 (24,8 %) ng/ml in 2.740 (44,0 %) ng•h/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 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 zmanjšan BMD (podgane in psi). 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 pokazala z učinkovino povezano zmanjšanje absorpcije fosfata v črevesju s potencialno sekundarnim zmanjšanjem BMD.

Študije genotoksičnosti so pokazale pozitivne rezultate pri *in vitro* testiranju celic mišjega limfoma, v enem od sevov, uporabljenem v Ames testu, so bili rezultati nezanesljivi, v testu nenačrtovane sinteze DNA (unscheduled DNA synthesis, UDS) 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 nizko incidenco tumorjev na dvanajstniku pri izjemno visokem odmerku pri miših. Ti tumorji za ljudi verjetno niso relevantni.

Študije o 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 postnatalni študiji toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

#### *Kombinacija emtricitabina in dizoproksiltenofovirata*

V študijah genotoksičnosti ali študijah 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

mikrokristalna celuloza

hidroksipropilceluloza, nizkosubstituirana  
rdeči železov oksid (E172)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

laktoza monohidrat  
hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
triacetin  
brilijantno modro FCF (E133)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

*Pakiranje s platenko*

Po prvem odprtju porabiti v 90 dneh.

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

HDPE platenka, z belo neprozorno polipropilensko, za otroke varno zaporko z blazinico, ki vsebuje aluminijev tesnilni trak in sušilno sredstvo. Pakiranje s 30 filmsko obloženimi tabletami ali večkratno pakiranje z 90 (3 platenke po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Aluminijevi pretisni omoti, narejeni s hladnim stiskanjem in vključeno plastjo sušilnega sredstva na eni strani.

Pakiranje s 30 filmsko obloženimi tabletami in pretisni omoti za posamezni odmerek s po 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 filmsko obloženo tableto.

Aluminijevi pretisni omoti, narejeni s hladnim stiskanjem in z OPA/aluminijevo folija /PVC plastjo na eni strani

Pakiranje s 30 filmsko obloženimi tabletami in pretisni omoti za posamezni odmerek s po 30 x 1, 90 x 1, filmsko obloženo tableto.

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,



Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

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

EU/1/16/1133/001  
EU/1/16/1133/002  
EU/1/16/1133/003  
EU/1/16/1133/004  
EU/1/16/1133/005  
EU/1/16/1133/006  
EU/1/16/1133/007  
EU/1/16/1133/008  
EU/1/16/1133/009

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

Datum prve odobritve: 16. december 2016  
Datum zadnjega podaljšanja:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, 2900,  
Madžarska

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irska

Medis International a.s  
Bolatice, Prumyslova 961/16,  
747 23 Bolatice  
Češka

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristni in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/uporabljali zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan za zdravljenje mladostnikov, okuženih z virusom HIV-1, ali za PrEP pri odraslih in mladostnikih, prejeli paket izobraževalnih gradiv za zdravnike, ki vsebuje Povzetek glavnih značilnosti zdravila in ustrezno izobraževalno gradivo, kot je navedeno v nadaljevanju:

- izobraževalno gradivo glede ledvic pri HIV za pediatrične bolnike;
- izobraževalno gradivo glede PrEP z naslovom "Pomembne informacije o varnosti zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo pri indikaciji zaščite pred izpostavitvijo (PrEP)";
- kontrolni seznam glede PrEP za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo;
- izobraževalno gradivo glede PrEP za ogrožene posameznike z naslovom "Pomembne informacije o zdravilu Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan za zmanjšanje tveganja za okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV)";
- opozorilna kartica glede PrEP.

**Izobraževalno gradivo glede ledvic pri HIV za pediatrične bolnike:**

Izobraževalno gradivo glede ledvic pri HIV za pediatrične bolnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- za vodenje pediatričnih bolnikov se priporoča multidisciplinarni pristop;
- obstaja povečano tveganje za ledvično bolezen pri bolnikih s HIV, povezano z zdravili, ki vsebujejo dizoproksiltenofovirat, kot je zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan.
- uporaba zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro;
- uporabi zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan se je treba izogniti, če bolnik sočasno jemlje ali je nedavno jemal nefrotoksična zdravila. Če se zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan uporablja skupaj z nefrotoksičnimi zdravili, je treba delovanje ledvic skrbno spremljati v skladu s priporočenim režimom;
- pri pediatričnih bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan oceniti začetne vrednosti delovanja ledvic;
- pomembnost rednega spremljanja delovanja ledvic v času zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan;
- priporočen režim spremljanja delovanja ledvic, pri čemer se upošteva prisotnost ali odsotnost dodatnih dejavnikov tveganja za okvaro ledvic;
- če je potrjena vrednost serumskega fosfata  $< 3,0$  mg/dl ( $0,96$  mmol/l) pri katerem koli pediatričnem bolniku, ki dobiva dizoproksiltenofovirat, je treba ponovno ovrednotiti delovanje ledvic v roku enega tedna. Ob odkritju nenormalnega delovanja ledvic ali sumu nanj se je treba posvetovati z nefrologom in razmisliti o prekinitvi zdravljenja;
- zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan lahko povzroči zmanjšanje MKG. Učinki sprememb v MKG zaradi zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za prihodnje zlome pri pediatričnih bolnikih niso gotovi;
- ob odkritju kostnih nenormalnosti ali sumu nanje se je treba posvetovati z endokrinologom in/ali nefrologom.

**Izobraževalno gradivo glede PrEP za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo:**

- opozorilo glede ključnih informacij o varnosti v zvezi z uporabo zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan za PrEP;
- opozorilo glede dejavnikov, ki pomagajo prepoznati posameznike z velikim tveganjem za okužbo s HIV-1;

- opozorilo glede tveganja za razvoj rezistence HIV-1 proti zdravilu pri posameznikih z neodkrito okužbo s HIV-1;
- zagotavlja informacije o varnosti glede adherence, testiranja za HIV, stanja ledvic, kosti in HBV.

**Kontrolni seznam glede PrEP za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo:**

- opozorila glede ocene/svetovanja pri prvem obisku in v nadaljnjem spremljanju.

**Izobraževalno gradivo glede PrEP za ogrožene posameznike (izroči zdravstveni delavec):**

- opozorila, kaj mora pred in med jemanjem zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan vedeti posameznik, da se zmanjša tveganje za okužbo s HIV;
- opozorilo glede pomembnosti strogega upoštevanja priporočenega režima odmerjanja;
- zagotavlja informacije o tem, kako jemati zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan;
- zagotavlja informacije o morebitnih neželenih učinkih zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan;
- zagotavlja informacije o shranjevanju zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan.

**Opozorilna kartica glede PrEP za ogrožene posameznike (izroči zdravstveni delavec):**

- opozorila za upoštevanje režima odmerjanja;
- opomnik za načrtovane preglede pri zdravniku.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

### ŠKATLA (ZA PRETISNE OMOTE IN PLASTENKO) NALEPKA ZA PLASTENKO

#### 1. IME ZDRAVILA

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete  
emtricitabin/dizoproksiltenofovirat

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (v obliki maleata).

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

*Pakiranje s plastenko*

30 filmsko obloženih tablet

*Pakiranje s pretisnimi omoti*

30 filmsko obloženih tablet

30 x 1 filmsko obložena tableta (pakiranje za posamezni odmerek)

90 x 1 filmsko obložena tableta (pakiranje za posamezni odmerek)

100 x 1 filmsko obložena tableta (pakiranje za posamezni odmerek)

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

<samo za škatlo>

Datum odprtja:

*Pakiranje s plastenko:* Po prvem odprtju porabite v 90 dneh.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1133/001  
EU/1/16/1133/003  
EU/1/16/1133/004  
EU/1/16/1133/005  
EU/1/16/1133/006  
EU/1/16/1133/007  
EU/1/16/1133/008  
EU/1/16/1133/009

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

*Lot:*

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan  
[samo na zunanji ovojnini]

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete  
emtricitabin/dizoproksiltenofovirat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (v obliki maleata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: laktozo monohidrat. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Večkratno pakiranje: 90 (3 škatle po 30) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po odprtju porabite v 90 dneh.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1133/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****NOTRANJA ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete  
emtricitabin/dizoproksiltenofovirat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (v obliki maleata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: laktozo monohidrat. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

Del večkratnega pakiranja, ni za posamezno prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po odprtju porabite v 90 dneh.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1133/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete  
emtricitabin/dizoprosiltenofovirat

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

peroralna uporaba

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete emtricitabin/dizoprosiltenofovirat

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan
3. Kako jemati zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan in za kaj ga uporabljamo

**Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan vsebuje dve učinkovini, *emtricitabin* in *dizoprosiltenofovirat*.** Obe učinkovini sta protiretrovirusni zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Emtricitabin je nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze, tenofovir pa nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze. Oba sta splošno znana pod imenom nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) in delujeta tako, da vplivata na normalno delovanje encima (reverzne transkriptaze), ki je bistven za reproduciranje virusa.

- **Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 (virus humane imunske pomanjkljivosti 1) pri odraslih.**
- **Uporablja se tudi za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri mladostnikih, starih 12 let do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 35 kg,** ki so se predhodno že zdravili z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s HIV, ki pa več ne učinkujejo ali so povzročila neželene učinke.
  - Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan je treba vedno uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.
  - Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan se lahko jemlje namesto emtricitabina in dizoprosiltenofovirata, ki se uporabljata ločeno v enakih odmerkih.

**Ljudje, ki so HIV pozitivni, lahko med jemanjem tega zdravila še vedno prenesejo okužbo s HIV na druge,** čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

**Zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV.** Med jemanjem zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan lahko še vedno pride do okužb ali drugih bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

- **Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Mylan se uporablja tudi za zmanjšanje tveganja za okužbo z virusom HIV-1 pri odraslih in mladostnikih, starih od 12 do 18 let, ki tehtajo vsaj 35 kg,** kadar se uporablja za vsakodnevno zdravljenje, ob hkratnem upoštevanju varnega spolnega vedenja:  
Glejte poglavje 2 za seznam previdnostnih ukrepov proti okužbi z virusom HIV.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

Ne jemljite zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan za zdravljenje okužbe s HIV ali za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV, če ste alergični na emtricitabin, tenofovir, dizoproksiltenofovirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

→ Če to velja za vas, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

**Pred jemanjem zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV:**

To zdravilo lahko samo pomaga zmanjšati tveganje za okužbo z virusom HIV, preden se okužite.

- **Pred začetkom jemanja tega zdravila za zmanjšanje tveganja za okužbo z virusom HIV-1 morate biti HIV-negativni.** Morate se testirati, da potrdite, da niste okuženi s HIV. Tega zdravila ne jemljite za zmanjšanje svojega tveganja, razen če je potrjeno, da ste HIV-negativni. Ljudje, ki imajo HIV, morajo to zdravilo jemati v kombinaciji z drugimi zdravili.
- **Mnogi testi za HIV lahko spregledajo nedavno okužbo.** Če zbolite za gripi podobno boleznijo, lahko to pomeni, da ste bili nedavno okuženi s HIV. Možni znaki okužbe s HIV so:
  - utrujenost
  - povišana telesna temperatura
  - bolečine v sklepih in mišicah
  - glavobol
  - bruhanje ali driska
  - izpuščaj
  - nočno potenje
  - povečane bezgavke v vratu ali dimljah→ **Svojega zdravnika obvestite, če se pojavi gripi podobna bolezen** – ali v zadnjem mesecu pred začetkom jemanja ali kadar koli med jemanjem tega zdravila.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

**Med jemanjem zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV:**

- To zdravilo vzemite vsak dan, **da zmanjšate tveganje, in ne le takrat, ko menite, da obstaja tveganje za okužbo z virusom HIV.** Ne izpustite nobenega odmerka zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan in ga ne prenehajte jemati. Izpuščeni odmerki lahko povečajo tveganje za okužbo s HIV.
- Redno se testirajte za HIV.
- Če menite, da ste okuženi s HIV, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Morda bo želel opraviti več testov, da se prepriča, da ste še vedno HIV-negativni.
- **Samo jemanje zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan morda ne bo preprečilo okužbe s HIV.**
  - Vedno upoštevajte načela varnega spolnega vedenja. Uporabljajte kondome, da zmanjšate stik s semensko tekočino, vaginalnimi izločki ali krvjo.
  - Ne delite osebnih predmetov, na katerih so lahko kri ali telesne tekočine, kot so zobne ščetke in brivniki.
  - Ne delite igel ali drugih pripomočkov za injiciranje in pripomočkov za ostale oblike jemanja drog ter jih ne uporabljajte ponovno.

- Testirajte se za druge spolno prenosljive okužbe, kot sta sifilis in gonoreja. Zaradi teh okužb ste bolj dovzetni za okužbo s HIV.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o preprečevanju okužbe s HIV ali prenašanju HIV na druge ljudi, se posvetujte z zdravnikom.

### Če zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan jemljete za zdravljenje okužbe s HIV ali za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV:

- **Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat lahko vpliva na ledvice.** Pred in med zdravljenjem bo zdravnik morda naredil krvne preiskave, da bo preveril delovanje ledvic. Če ste kdaj prej imeli bolezn ledvic ali če so preiskave kazale na ledvične težave, o tem obvestite zdravnika. Tega zdravila se ne sme dajati mladostnikom z obstoječimi ledvičnimi težavami. Če imate ledvične težave, vam zdravnik lahko svetuje, da emtricitabin/dizoproksiltenofovirat prenehate jemati ali, če ste že okuženi s HIV, da emtricitabin/dizoproksiltenofovirat uporabljate manj pogosto. Uporaba emtricitabina/dizoproksiltenofovirata ni priporočljiva, če imate hudo ledvično obolenje ali ste na dializi.
- Zaradi okvare celic ledvičnih tubulov se lahko pojavijo tudi **težave s kostmi** (ki se kažejo kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje ter včasih zlomi) (glejte poglavje 4. *Možni neželeni učinki*). Zdravnika obvestite, če imate kostne bolečine ali zlome.

Dizoproksiltenofovirat lahko povzroči tudi izgubo kostne mase. Najbolj izrazito izgubo kostne mase so opazili v kliničnih študijah, ko so bili bolniki zaradi okužbe z virusom HIV zdravljeni z dizoproksiltenofoviratom v kombinaciji z okrepljenim zaviralcem proteaze.

Na splošno so učinki dizoproksiltenofovirata na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlome pri odraslih in pediatričnih bolnikih negotovi.

Zdravnika obvestite, če imate osteoporozo. Pri bolnikih z osteoporozo je tveganje za zlome večje.

- **Če ste imeli ali imate jetrne bolezni, vključno s hepatitisom, se posvetujte z zdravnikom.** Pri bolnikih s HIV, ki imajo tudi jetrne bolezni (vključno s kroničnim hepatitisom B ali C), ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih jetrnih zapletov, lahko s smrtnim izidom. Če imate hepatitis B ali C, bo vaš zdravnik skrbno razmislil o najboljšem režimu zdravljenja za vas.
- **Ugotovite stanje okužbe z virusom hepatitisa B (HBV) pred začetkom jemanja zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan.** Če imate hepatitis B, obstaja resno tveganje za jetrne težave, ko prenehate jemati emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, ne glede na to, ali imate HIV ali ne. Pomembno je, da emtricitabina/dizoproksiltenofovirata ne prenehate jemati, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom: glejte poglavje 3 *Ne prenehajte jemati zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan*.
- **Če ste starejši od 65 let, se posvetujte z zdravnikom.** Zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let.
- **Z zdravnikom se posvetujte, če imate intoleranco za laktozo** (glejte "Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan vsebuje laktozo" v nadaljevanju tega poglavja).

### Otroci in mladostniki

Zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan ne smejo uporabljati otroci, mlajši od 12 let.

## **Druga zdravila in zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan**

**Zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan ne jemljite**, če že jemljete druga zdravila, ki vsebujejo učinkovine tega zdravila (kot sta emtricitabin in dizoproksiltenofovirat) ali druga protivirusna zdravila, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, lamivudin ali dipivoksiladefovirat.

**Jemanje zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan z drugimi zdravili, ki lahko poškodujejo vaše ledvice:** posebno pomembno je, da svojega zdravnika obvestite, če jemljete katero od sledečih zdravil:

- aminoglikozidi (za bakterijsko okužbo)
- amfotericin B (za glivno okužbo)
- foskarnet (za virusno okužbo)
- ganciklovir (za virusno okužbo)
- pentamidin (za okužbe)
- vankomicin (za bakterijsko okužbo)
- interlevkin-2 (za zdravljenje raka)
- cidofovir (za virusno okužbo)
- nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, za lajšanje bolečin v kosteh ali mišicah)

Če za zdravljenje HIV jemljete drugo protivirusno zdravilo, ki se imenuje zaviralec proteaze, bo vaš zdravnik morda naročil krvne preiskave z namenom natančnega spremljanja delovanja vaših ledvic.

**Pomembno je tudi, da zdravnika obvestite o tem**, če jemljete ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir za zdravljenje okužbe s hepatitisom C.

**Jemanje zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan z drugimi zdravili, ki vsebujejo didanozin (za zdravljenje okužbe z virusom HIV):** jemanje emtricitabina/dizoproksiltenofovirata z drugimi protivirusnimi zdravili, ki vsebujejo didanozin, lahko zviša nivoje didanozina v krvi in zmanjša število celic CD4. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki vsebujejo dizoproksiltenofovirat in didanozin, so redko poročali o vnetju trebušne slinavke in laktacidozi (zvišanju mlečne kisline v krvi), ki je včasih smrtna. Zdravnik bo skrbno pretehtal, če vas bo zdravil s kombinacijami tenofovirja in didanozina.

→ **Obvestite zdravnika**, če jemljete katero koli od teh zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

## **Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan skupaj s hrano in pijačo**

- Kadar je mogoče, je treba zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan jemati s hrano.

## **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTI), je korist zaščite pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

- **Med zdravljenjem z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan ne dojite.** To je zato, ker učinkovini tega zdravila prehajata v materino mleko.
- Če ste ženska, okužena z virusom HIV, je priporočljivo, da ne dojite, da s tem preprečite prenos virusa preko mleka na dojenčka.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat lahko povzroči omotičnost. Če se vam v času zdravljenja s tem zdravilom pojavlja omotičnost, **ne vozite avtomobila** in ne upravljajte orodij ali strojev.

## Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### 3. Kako jemati zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

- **Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.** Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

**Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan za zdravljenje okužbe s HIV je:**

- **Odrasli:** ena tableta vsak dan s hrano, če je mogoče.
- **Mladostniki, stari od 12 do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 35 kg:** ena tableta vsak dan s hrano, če je mogoče.

**Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV je:**

- **Odrasli:** ena tableta vsak dan s hrano, če je mogoče.
- **Mladostniki, stari od 12 do 18 let, ki tehtajo vsaj 35 kg:** ena tableta vsak dan s hrano, če je mogoče.

Če imate težave s požiranjem, lahko tableto zdrobite s konico žlice. Nato zmešajte prašek s približno 100 ml (pol kozarca) vode, pomarančnega ali grozdnega soka in nemudoma popijte.

- **Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je priporočil zdravnik.** Tako boste zagotovili polno učinkovitost vašega zdravila in zmanjšali možnost razvoja odpornosti proti zdravljenju. Ne spreminjajte odmerka, razen če vam to naroči zdravnik.
- **Če se zdravite zaradi okužbe s HIV,** vam bo zdravnik predpisal zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Glejte tudi navodila za uporabo drugih protiretrovirusnih zdravil za napotke, kako jemati ta zdravila.
- **Če ste odrasli in to zdravilo jemljete za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV,** jemljite to zdravilo vsak dan, ne le takrat, ko menite, da obstaja tveganje za okužbo z virusom HIV.

Če imate kakršna koli vprašanja o preprečevanju okužbe s HIV ali prenašanju HIV na druge ljudi, se posvetujte z zdravnikom.

### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, večji od priporočenega, se posvetujte z zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte plastenko ali škatlico tablet, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

### Če ste izpustili odmerek

Pomembno je, da ne izpustite nobenega odmerka zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan.

- **Če to opazite v roku 12 ur** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, morate tableto vzeti čim prej, najbolje s hrano. Nato vzemite naslednji odmerek ob svojem običajnem času.
- **Če to opazite po 12 urah ali več** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek, najbolje s hrano, ob svojem običajnem času.

**Če bruhate manj kot 1 uro po zaužitju zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan,** vzemite še eno tableto. Še ene tablete vam ni treba vzeti, če ste bruhali več kot 1 uro po zaužitju tega zdravila.

#### **Ne prenehajte z zdravljenjem z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan**

- **Če zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan jemljete za zdravljenje okužbe s HIV,** lahko prenehanje jemanja tablet zmanjša učinkovitost zdravljenja okužbe s HIV, ki vam ga je predpisal zdravnik.
- **Če zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan jemljete za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV,** ne prenehajte jemati tega zdravila in ne izpustite nobenega odmerka. Prenehanje uporabe tega zdravila ali izpuščeni odmerki lahko povečajo tveganje za pridobitev okužbe s HIV.

→ **Zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan ne prenehajte jemati, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom.**

- **Če ste okuženi s hepatitisom B,** je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom **Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan,** ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalim obolenjem jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo, saj lahko to povzroči poslabšanje hepatitisa, kar lahko ogrozi življenje.
- **Nemudoma obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu potem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezuje z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### **Možni resni neželeni učinki:**

- **Laktacidoza** (preveč mlečne kisline v krvi) je redek, a potencialno življenjsko nevaren neželeni učinek. Laktacidoza se najpogosteje pojavi pri ženskah, še posebej, če imajo prekomerno telesno maso, in pri ljudeh z boleznijo jeter. Naslednji znaki lahko kažejo na laktacidozo:
  - globoko, hitro dihanje
  - zaspanost
  - občutek siljenja na bruhanje, bruhanje
  - bolečine v trebuhu
- **Če menite, da bi lahko imeli laktacidozo, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

- **Katerikoli znaki vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in preteklimi oportunističnimi okužbami (okužbe, do katerih pride pri ljudeh s šibkim imunskim sistemom) se lahko pojavijo vnetni znaki in simptomi preteklih okužb kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV. Ti simptomi naj bi se pojavili zaradi izboljšanega imunskega odziva, ki telesu omogoča, da se bojuje proti okužbam, ki so bile lahko že prisotne brez očitnih simptomov.
  - **Avtoimunske bolezni,** pri katerih imunski sistem napada zdravo telesno tkivo, se prav tako lahko pojavijo po začetku jemanja zdravil za okužbo s HIV. Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Bodite pozorni na kakršne koli simptome vnetja ali druge simptome, kot so:
    - mišična oslabeledost
    - oslabeledost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in se nato širi proti trupu
    - neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju srca (palpitacije), tresavica (tremor) ali hiperaktivnost
- Če opazite te ali kakršne koli druge simptome vnetja ali okužbe, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

### Možni neželeni učinki:

#### Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska, bruhanje, občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- omotičnost, glavobol
- izpuščaji
- občutek oslabeledosti

Preiskave lahko kažejo tudi:

- zmanjšanje količine fosfata v krvi
- povišanje kreatin-kinaze

#### Pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina, bolečine v trebuhu
- težave s spanjem, nenavadne sanje
- prebavne motnje, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku, občutek napihnjenosti, flatulenca (napenjanje)
- izpuščaji (vključno z rdečimi pikami ali ogrci, včasih z mehurjasto in oteklo kožo), kar je lahko alergijska reakcija, srbečica, sprememba obarvanosti kože, vključno s potemnitvijo kože v obliki lis
- druge alergijske reakcije, kot so piskanje, otekanje ali omotičnost

Preiskave lahko kažejo tudi:

- nizko število belih krvnih celic (zmanjšanje števila belih krvnih celic lahko povzroči večjo nagnjenost k okužbam)
- povišani trigliceridi (maščobne kisline), bilirubin (žolčno barvilo) ali sladkor v krvi
- težave z jetri in trebušno slinavko

#### Občasni neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v trebuhu zaradi vnetja trebušne slinavke
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla
- anemija (nizko število rdečih krvnih celic)
- razpad mišičnega tkiva, bolečine v mišicah ali mišična oslabeledost, ki se lahko pojavi zaradi poškodovanja celic ledvičnih tubulov

Preiskave lahko kažejo tudi:

- zmanjšanje količine kalija v krvi
- povišan kreatinin v krvi
- spremembe urina

### Redki neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- laktična acidoza (glejte *Možni resni neželeni učinki*)
- zamaščena jetra
- rumena obarvanost kože ali oči, srbečica, bolečine v trebuhu zaradi vnetja jeter
- vnetje ledvic, izločanje večjih količin urina in občutek žeje, ledvična odpoved, okvare celic ledvičnih tubulov
- mehčanje kosti (z bolečinami v kosteh, včasih tudi zlom)
- bolečine v križu zaradi ledvične okvare

Poškodovanje celic ledvičnih tubulov je lahko včasih povezano z razpadom mišičnega tkiva, mehčanjem kosti (z bolečinami v kosteh, včasih tudi zlom), bolečinami v mišicah, mišično oslabeledostjo in zmanjšanjem količine kalija ali fosfatov v krvi.

→ Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov ali če kateri koli od neželenih učinkov postane resen, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je neznana.

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, kot je emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana *osteonekroza* (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Dolgotrajno jemanje te vrste zdravil, jemanje kortikosteroidov, pitje alkohola, zelo šibek imunski sistem in prekomerna telesna masa so lahko nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni. Znaki osteonekroze so:
    - okoreli sklepi
    - bolečine v sklepih (zlasti v kolku, kolenu in rami)
    - omejena gibljivost
- Če opazite katerega od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zveča koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

### Drugi učinki pri otrocih

- Otroci, ki so dobivali emtricitabin, so imeli zelo pogosto spremembe obarvanosti kože,
    - vključno s potemnitvijo kože v obliki lis
  - Otroci so imeli pogosto nizko število rdečih krvničk (anemijo).
    - To lahko povzroči utrujenost ali zasoplost otroka.
- Če opazite katerega od teh simptomov, obvestite zdravnika.

### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!



Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake "EXP:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

*Pakiranje s plastenko:* Po prvem odprtju porabite v 90 dneh.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan

- **Učinkovini sta** emtricitabin in dizoproksiltenofovirat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovira (kar ustreza 300 mg dizoproksiltenofovirijskega maleata).
- **Druge sestavine zdravila so** mikrokristalna celuloza, nizkosubstituirana hidroksipropilceluloza, rdeči železov oksid (E172), koloidni brezvodni silicijev dioksid, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan vsebuje laktozo"), magnezijev stearat, hipromeloza, titanov dioksid (E171), triacetin, briljantno modro FCF (E133) in rumeni železov oksid (E172).

### Izgled zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan in vsebina pakiranja

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Mylan filmsko obložene tablete so svetlo zelene, bikonveksne, filmsko obložene tablete kapsulne oblike, dimenzij 19,8 mm x 9,00 mm, z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in številko "ETD" na drugi strani.

Zdravilo je na voljo v plastenkah s sušilnim sredstvom (SUŠILNEGA SREDSTVA NE SMETE ZAUŽITI) s po 30 filmsko obloženimi tabletami in v večkratnih pakiranjih z 90 filmsko obloženimi tabletami, sestavljenih iz 3 plastenk, vsaka s po 30 filmsko obloženimi tabletami. Na voljo je tudi v pakiranjih s pretisnimi omoti z vgrajeno plastjo sušilnega sredstva, s po 30, 30 x 1, 90 x 1 ali 100 x 1 filmsko obloženo tableto in pakiranjih s pretisnimi omoti s po 30, 30x1 ali 90x1 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

### Proizvajalec

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, H-2900 Komárom, Madžarska

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin, 35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irska

Medis International a.s, vyrobeni zavod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice, 747 23, Češka

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenská republika**

Viatris Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatris Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Viatris AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.