

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

200 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidjev monofumarat v količini, ki ustreza 10 mg tenofoviralfenamida.

200 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidjev monofumarat v količini, ki ustreza 25 mg tenofoviralfenamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

200 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Siva, bikonveksna, filmsko obložena tableta pravokotne oblike, s poševno odrezanimi robovi (velikosti približno 15 mm × 7 mm) in vtisnjenim znakom 'ET 1' na eni strani in 'V' na drugi strani tablete.

200 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Modra, bikonveksna, filmsko obložena tableta pravokotne oblike, s poševno odrezanimi robovi (velikosti približno 15 mm × 7 mm) in vtisnjenim znakom 'ET 2' na eni strani in 'V' na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis je indicirano v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami za zdravljenje odraslih in mladostnikov (starih 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg), okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis je treba dajati, kot je prikazano v preglednici 1.

Preglednica 1: Odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris glede na tretjo učinkovino v režimu zdravljenja HIV

Odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris	Tretje zdravilo v režimu zdravljenja HIV (glejte poglavje 4.5)
Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris 200/10 mg enkrat dnevno	Atazanavir z ritonavirjem ali kobicistatom Darunavir z ritonavirjem ali kobicistatom ¹ Lopinavir z ritonavirjem
Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris 200/25 mg enkrat dnevno	Dolutegravir, efavirenz, maravirok, nevirapin, rilpivirin, raltegravir

¹ Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris 200/10 mg v kombinaciji z darunavirjem 800 mg in kobicistatom 150 mg, dano kot tableta s fiksno kombinacijo odmerkov, so preučili pri predhodno nezdravljenih osebah, glejte poglavje 5.1.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris v roku 18 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj vzame zdravilo Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje z običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris za več kot 18 ur, naj ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 1 ure od jemanja zdravila Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris bruha, naj vzame drugo tableto.

Starejši

Odmerka zdravila Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris pri starejših bolnikih ni treba prilagoditi (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Ledvična okvara

Odmerka zdravila Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris pri odraslih ali mladostnikih (starih vsaj 12 let in s telesno maso vsaj 35 kg) z ocenjenim očištkom kreatinina (*creatinine clearance*, CrCl) ≥ 30 ml/min ni treba prilagoditi. Zdravljenje z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris je treba prekiniti pri bolnikih z ocenjenim CrCl, ki med zdravljenjem pade pod 30 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Odmerka zdravila Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris pri odraslih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi ni treba prilagoditi; vendar pa se je treba zdravilu Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris načeloma izogniti, a se lahko uporablja pri teh bolnikih, če prevlada mnenje, da so možne koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Ob dneh hemodialize je treba zdravilo Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris dati po koncu zdravljenja s hemodializo.

Zdravilu Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris se je treba izogniti pri bolnikih z ocenjenim CrCl ≥ 15 ml/min in < 30 ml/min ali < 15 ml/min, ki niso na kronični hemodializi, saj varnosti zdravila Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris pri teh populacijah niso dokazali.

Ni podatkov za dajanje priporočil o odmerjanju pri otrocih, starih manj kot 18 let, s končno ledvično odpovedjo.

Jetrna okvara

Odmerka zdravila Emtricitabin/tenofoviralaafenamid Viatris ni treba prilagoditi pri bolnikih z jetrno okvaro.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kombinacije emtricitabina in tenofoviralaafenamida pri otrocih, mlajših od 12 let, ali s telesno maso < 35 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris se jemlje enkrat dnevno s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da se filmsko obložene tablete ne žveči in ne drobi.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, se lahko tableto prepolovi, nato pa se obe polovici vzameta ena za drugo, da se zagotovi takojšnje zaužitje celotnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s hkratno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za hude in potencialno smrtne neželene učinke na delovanje jeter.

Varnost in učinkovitost zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris pri bolnikih s hkratno okužbo z virusom HIV-1 in hepatitisa C (HCV) nista bili dokazani.

Tenofoviralfenamid je aktiven proti virusu hepatitisa B (HBV). Prekinitev zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV in virusom HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolnike s hkratno okužbo s HIV in HBV, ki prekinejo zdravljenje z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, je potrebno pozorneje opazovati in opravljati potrebne klinične in laboratorijske preiskave še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja.

Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris pri bolnikih s pomembnejšimi sočasnimi jetrnimi boleznimi nista bili dokazani (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki z že obstoječo jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombinirane protiretrovirusne terapije (*combination antiretroviral therapy*, CART) več anomalij jetrne funkcije in jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladovanjem 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 vključujejo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročeno pljučnico. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Pri ugotovljeni imunski reaktivaciji so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), vendar pa je poročani čas do njihovega pojava bolj variabilen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja.

Bolniki z virusom HIV-1, ki je nosilec mutacij

Zdravilu Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris se je treba izogibati pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in imajo virus HIV-1, ki je nosilec mutacije K65R (glejte poglavje 5.1).

Trojno nukleozidno zdravljenje

Poročali so o velikem deležu virološkega neuspeha in pojava rezistence v zgodnji fazi, ko so dizoproksiltenofovirat kombinirali z lamivudinom in abakavirjem ter lamivudinom in didanozinom z režimom odmerjanja enkrat na dan. Zato je mogoče, da se bodo enake težave pojavile pri zdravlilu Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, če se bo uporabilo s tretjim nukleozidnim analogom.

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ali s katero koli drugo obliko protiretrovirusne terapije, se lahko še naprej razvijajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe z virusom HIV. Zato mora biti bolnik pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s HIV povezanimi obolenji.

Osteonekroza

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

Nefrotoksičnost

Pri zdravilih, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, so v obdobju trženja poročali o primerih ledvične okvare, vključno z akutno ledvično odpovedjo in proksimalno ledvično tubulopatijo. Morebitnega tveganja nefrotoksičnosti kot posledice kronične izpostavljenosti nizkim ravnom tenofovirja zaradi odmerjanja tenofoviralfenamida ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3).

Pred začetkom ali ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatrix je priporočljivo pri vseh bolnikih oceniti delovanje ledvic, nato pa ga je treba med zdravljenjem pri vseh bolnikih spremljati, kot je klinično primerno. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi klinično pomembno zmanjšanje delovanja ledvic ali dokazi proksimalne ledvične tubulopatije, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatrix.

Bolniki s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi

Zdravilu Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatrix se je treba načeloma izogniti, a se lahko uporablja pri odraslih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi, če so možne koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 4.2). V študiji emtricitabina + tenofoviralfenamida v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (E/C/F/TAF) pri odraslih z okužbo s HIV-1 s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi se je učinkovitost ohranila do konca 48. tedna, vendar je bila izpostavljenost emtricitabinu značilno večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Čeprav niso ugotovili novih pomislekov glede varnosti, so implikacije večje izpostavljenosti emtricitabinu negotove (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Sočasna uporaba drugih zdravil

Sočasna uporaba zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatrix z nekaterimi antikonvulzivi (npr. karbamazepinom, okskarbazepinom, fenobarbitalom in fenitoinom), zdravili za zdravljenje okužb z mikobakterijami (npr. rifampicinom, rifabutinom, rifapentinom), šentjanževko in zaviralci proteaze (*protease inhibitors*, PI) HIV, razen z atazanavirjem, lopinavirjem in darunavirjem (glejte poglavje 4.5), ni priporočljiva.

Zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatrix se ne sme dajati skupaj z zdravili, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, dizoproksiltenofovirat, emtricitabin, lamivudin ali dipivoksiladefovir.

Pomožna snov

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatrix se ne sme dajati skupaj z zdravili, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, dizoproksiltenofovirat, emtricitabin, lamivudin ali dipivoksiladefovir.

Emtricitabin

Študije *in vitro* in klinične farmakokinetične študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da je možnost interakcij, pri katerih posreduje CYP in vključujejo emtricitabin, z drugimi zdravili majhna. Sočasno dajanje emtricitabina z zdravili, ki se izločajo z aktivnim tubularnim izločanjem, lahko zviša koncentracije emtricitabina in/ali sočasno uporabljenih zdravil. Zdravila, ki zmanjšajo delovanje ledvic, lahko zvišajo koncentracije emtricitabina.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid se prenaša s P-glikoproteinom (P-gp) in proteinom, odpornim na raka dojke (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*). Zdravila, ki močno vplivajo na aktivnost BCRP in P-gp, lahko povzročijo spremembe v absorpciji tenofoviralfenamida. Pričakuje se, da zdravila, ki inducirajo aktivnost P-gp (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital), zmanjšajo absorpcijo tenofoviralfenamida, kar povzroči zmanjšanje koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi ter lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka kombinacije emtricitabina in tenofoviralfenamida in razvoj rezistence. Pričakuje se, da sočasno dajanje kombinacije emtricitabina in tenofoviralfenamida z

drugimi zdravili, ki zavirajo aktivnost P-gp in BCRP (npr. kobicistatom, ritonavirjem, ciklosporinom), poveča absorpcijo in koncentracijo tenofoviralfenamida v plazmi. Na podlagi podatkov iz študije *in vitro* ni pričakovati, da bi sočasno dajanje tenofoviralfenamida in zaviralcev ksantin oksidaze (npr. febeksostata) povečalo sistemsko izpostavljenost tenofovirju *in vivo*.

Tenofoviralfenamid *in vitro* ni zaviralec CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. *In vivo* ni zaviralec ali induktor CYP3A. Tenofoviralfenamid je *in vitro* substrat OATP1B1 in OATP1B3. Na porazdelitev tenofoviralfenamida v telesu lahko vplivata dejavnost OATP1B1 in OATP1B3.

Druge interakcije

Tenofoviralfenamid *in vitro* ni zaviralec humane uridin-difosfo-glukuronoziltransferaze (UGT, *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*) 1A1. Ni znano, ali je tenofoviralfenamid zaviralec drugih encimov UGT. Emtricitabin *in vitro* ni zaviral glukuronidacijske reakcije na nespecifične substrate UGT.

Interakcije med učinkovinami kombinacije emtricitabina in tenofoviralfenamida in možnimi sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 2 (povečanje je označeno z znakom '↑', zmanjšanje z '↓', brez spremembe z '↔'). Opisane interakcije temeljijo na študijah, izvedenih s kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida ali z učinkovinami kombinacije emtricitabina in tenofoviralfenamida kot posamičnimi učinkovinami in/ali v kombinaciji, ali pa je možno medsebojno delovanje, ki se lahko pojavi s kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida.

Preglednica 2: Interakcije med posameznimi učinkovinami zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis in drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih ¹	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ²	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Antimikotiki		
ketokonazol itrakonazol	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis. Pričakuje se, da bo sočasno dajanje ketokonazola ali itrakonazola, ki sta močna zaviralca P-gp, povečalo koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi.	Priporočeni odmerki zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis je 200/10 mg enkrat dnevno.
flukonazol izavukonazol	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis. Sočasno dajanje flukonazola ali izavukonazola lahko poveča koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi.	Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis se odmerja v skladu s sočasno uporabljenimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).

Učinkovine po terapevtskih področjih ¹	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ²	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin rifampicin rifapentin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris. Sočasno dajanje rifampicina, rifabutina in rifapentina, ki so induktorji P-gp, lahko zmanjša koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence.	Sočasno dajanje zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris in rifabutina, rifampicina ali rifapentina se ne priporoča.
Zdravila proti virusu hepatitisa C		
ledipasvir (90 mg enkrat dnevno)/sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno), emtricitabin (200 mg enkrat dnevno)/tenofoviralfenamid (10 mg enkrat dnevno) ³	ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{max}: ↑ 65 % C_{min}: ↑ 93 % sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{max}: ↑ 29 % presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66 % emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Odmerka ledipasvirja ali sofosbuvirja ni treba prilagajati. Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris se odmerja v skladu s sočasno uporabljenimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).

Učinkovine po terapevtskih področjih ¹	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ²	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
ledipasvir (90 mg enkrat dnevno)/sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno), emtricitabin (200 mg enkrat dnevno)/tenofoviralfenamid (25 mg enkrat dnevno) ⁴	ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔	Odmerka ledipasvirja ali sofosbuvirja ni treba prilagajati. Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris se odmerja v skladu s sočasno uporabljenimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).
sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno)/velpatasvir (100 mg enkrat dnevno), emtricitabin (200 mg enkrat dnevno)/tenofoviralfenamid (10 mg enkrat dnevno) ³	sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔ presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 % velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 % emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %	Odmerka sofosbuvirja, velpatasvirja ali voksilaprevirja ni treba prilagajati. Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris se odmerja v skladu s sočasno uporabljenimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).

Učinkovine po terapevtskih področjih ¹	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ²	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/ 100 mg/100 mg+100 mg enkrat dnevno) ⁷ /emtricitabin (200 mg enkrat dnevno)/ tenofoviralfenamid (10 mg enkrat dnevno) ³	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 % presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ voksilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 % emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %	
sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/ 100 mg/100 mg+100 mg enkrat dnevno) ⁷ /emtricitabin (200 mg enkrat dnevno)/ tenofoviralfenamid (25 mg enkrat dnevno) ⁴	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ voksilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %	Odmerka sofosbuvirja, velpatasvirja ali voksilaprevirja ni treba prilagajati. Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris se odmerja v skladu s sočasno uporabljenimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).

Učinkovine po terapevtskih področjih ¹	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ²	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
Zaviralci proteaze HIV		
atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg enkrat dnevno), tenofoviralfenamid (10 mg)	tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 80 % atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/10 mg enkrat dnevno.
atazanavir/ritonavir (300/100 mg enkrat dnevno), tenofoviralfenamid (10 mg)	tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 91 % C _{max} : ↑ 77 % atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/10 mg enkrat dnevno.
darunavir/kobicistat (800/150 mg enkrat dnevno), tenofoviralfenamid (25 mg enkrat dnevno) ⁵	tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 224 % C _{max} : ↑ 216 % C _{min} : ↑ 221 % darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/10 mg enkrat dnevno.
darunavir/ritonavir (800/100 mg enkrat dnevno), tenofoviralfenamid (10 mg enkrat dnevno)	tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 105 % C _{max} : ↑ 142 % darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/10 mg enkrat dnevno.
lopinavir/ritonavir (800/200 mg enkrat dnevno), tenofoviralfenamid (10 mg enkrat dnevno)	tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/10 mg enkrat dnevno.

Učinkovine po terapevtskih področjih¹	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C_{max}, C_{min}²	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris
tipranavir/ritonavir	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin kombinacije emtricitabina in tenofoviralfenamida. Tipranavir/ritonavir ima za posledico indukcijo P-gp. Pričakuje se, da se bo izpostavljenost tenofoviralfenamidu pri uporabi tipranavirja/ritonavirja v kombinaciji z emtricitabinom/tenofoviralfenamidom zmanjšala.	Sočasno dajanje z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris se ne priporoča.
Drugi zaviralci proteaze	Učinek ni znan.	Ni podatkov za priporočila o odmerjanju pri sočasnem dajanju z drugimi zaviralci proteaze.
Druga protiretrovirusna zdravila proti HIV		
dolutegravir (50 mg enkrat dnevno), tenofoviralfenamid (10 mg enkrat dnevno) ³	tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/25 mg enkrat dnevno.
rilpivirin (25 mg enkrat dnevno), tenofoviralfenamid (25 mg enkrat dnevno)	tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/25 mg enkrat dnevno.
efavirenz (600 mg enkrat dnevno), tenofoviralfenamid (40 mg enkrat dnevno) ⁴	tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 %	Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/25 mg enkrat dnevno.
maravirok nevirapin raltegravir	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin kombinacije emtricitabina in tenofoviralfenamida. Ne pričakuje se, da bi izpostavljenost tenofoviralfenamidu vplivala na maravirok, nevirapin ali raltegravir ter presnovo in poti izločanja, povezane z maravirokom, nevirapinom ali raltegravirjem.	Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je 200/25 mg enkrat dnevno.

Učinkovine po terapevtskih področjih ¹	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ²	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis
ANTIKONVULZIVI		
okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin kombinacije emtricitabina in tenofoviralfenamida. Sočasno dajanje okskarbazepina, fenobarbitala ali fenitoina, ki so induktorji P-gp, lahko zmanjša koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence.	Sočasno dajanje zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis in okskarbazepina, fenobarbitala ali fenitoina se ne priporoča.
karbamazepin (titriran s 100 mg na 300 mg dvakrat dnevno), emtricitabin/tenofoviralfenamid (200 mg/25 mg enkrat dnevno) ^{5,6}	tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Sočasno dajanje karbamazepina, induktorja P-gp, zmanjša koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence.	Sočasno dajanje zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis in karbamazepina se ne priporoča.
ANTIDEPRESIVI		
sertralin (50 mg enkrat dnevno), tenofoviralfenamid (10 mg enkrat dnevno) ³	tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ sertralin: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 %	Odmerka sertralina ni treba prilagajati. Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis se odmerja v skladu s sočasno uporabljenimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).
PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis. Sočasno dajanje šentjanževke, ki je induktor P-gp, lahko zmanjša koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence.	Sočasno dajanje zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis s šentjanževko se ne priporoča.
IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis. Pričakuje se, da bo sočasno dajanje ciklosporina, močnega zaviralca P-gp, povečalo koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi.	Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis je 200/10 mg enkrat dnevno.

Učinkovine po terapevtskih področjih ¹	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna odstotna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ²	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/tenofovirafenamid Viartis
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg enkrat dnevno), etinilestradiol (0,025 mg enkrat dnevno), emtricitabin/tenofovirafenamid (200/25 mg enkrat dnevno) ⁵	norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Odmerka norgestimata/etinilestradiola ni treba prilagajati. Zdravilo Emtricitabin/tenofovirafenamid Viartis se odmerja v skladu s sočasno uporabljenimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).
POMIRJEVALA/USPAVALA		
peroralno uporabljen midazolam (2,5 mg enkratni odmerek), tenofovirafenamid (25 mg enkrat dnevno)	midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Odmerka midazolama ni treba prilagajati. Zdravilo Emtricitabin/tenofovirafenamid Viartis se odmerja v skladu s sočasno uporabljenimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).
intravenski midazolam (1 mg enkratni odmerek), tenofovirafenamid (25 mg enkrat dnevno)	midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Kjer so navedeni odmerki, so to odmerki, ki so jih uporabljali v kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil.

² Ko so razpoložljivi podatki iz študij medsebojnega delovanja zdravil.

³ Študija je bila opravljena z elvitegravirjem/kobicistatom/emtricitabinom/tenofovirafenamidom s tabletami s fiksno kombinacijo odmerkov.

⁴ Študija je bila opravljena z emtricitabinom/rilpivirinom/tenofovirafenamidom s tabletami s fiksno kombinacijo odmerkov.

⁵ Študija je bila opravljena s kombinacijo emtricitabina in tenofovirafenamida.

⁶ V tej študiji se je kombinacija emtricitabina in tenofovirafenamida jemala s hrano.

⁷ Študija je bila opravljena z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje izpostavljenosti voksilaprevirju, pričakovane pri bolnikih, okuženih s HCV.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni ustreznih, dobro kontroliranih študij s kombinacijo emtricitabina in tenofovirafenamida ali posameznima učinkovinama pri nosečnicah. Podatkov o uporabi tenofovirafenamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Vendar pa velika količina podatkov o nosečnicah (več kot 1000 izidov izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost, povezano z emtricitabinom.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov emtricitabina na parametre plodnosti, nosečnost, razvoj plodu, porod ali postnatalni razvoj. Študije tenofovirafenamida na živalih niso pokazale škodljivih učinkov na parametre plodnosti, nosečnost ali razvoj plodu (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Emtricitabin/tenofovirafenamid Viartis se sme med nosečnostjo uporabljati samo, če možne koristi upravičujejo možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se tenofoviralaftamid izloča v materino mleko. Emtricitabin se izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se tenofovir izloča v mleko.

Podatki o učinkih emtricitabina in tenofovirja na dojene novorojenčke/otroke so nezadostni. Zato se zdravilo Emtricitabin/tenofoviralaftamid Viartis med dojenjem ne sme uporabljati.

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

Plodnost

Podatkov o učinkih uporabe kombinacije emtricitabina in tenofoviralaftamida na razmnoževanje pri ljudeh ni. V študijah na živalih ni bilo učinkov emtricitabina ali tenofoviralaftamida na parjenje ali parametre plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralaftamid Viartis ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je potrebno opozoriti, da se lahko v času zdravljenja s kombinacijo emtricitabina in tenofoviralaftamida pojavi omotičnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena neželenih učinkov temelji na podatkih o varnosti iz vseh študij faze 2 in 3, v katerih so bolniki, okuženi s HIV-1, prejeli zdravila, ki so vsebovala emtricitabin in tenofoviralaftamid, ter iz izkušenj v obdobju trženja. V kliničnih študijah s predhodno nezdravljenimi odraslimi bolniki, ki so prejeli emtricitabin in tenofoviralaftamid z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov elvitegravirja 150 mg/kobicistata 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofoviralaftamida (v obliki fumarata) 10 mg (E/C/F/TAF) do vključno 144. tedna, so bili najpogostejši neželeni učinki driska (7 %), navzea (11 %) in glavobol (6 %).

Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Neželeni učinki v preglednici 3 so naštet po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice¹

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Občasni:	anemija ²
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Pogosti:	nenavadne sanje
<i>Bolezni živčevja</i>	
Pogosti:	glavobol, omotičnost
<i>Bolezni prebavil</i>	
Zelo pogosti:	navzea
Pogosti:	driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, flatulenca
Občasni:	dispepsija

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Pogosti:	izpuščaj
Občasni:	angioedem ^{3,4} , pruritus, urtikarija ⁴
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Občasni:	artralgija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti:	utrujenost

¹ Z izjemo angioedema, anemije in urtikarije (glejte opombe 2, 3 in 4) so vse neželene učinke ugotovili v kliničnih študijah z zdravili, ki vsebujejo F/TAF. Pogostnosti so bile izpeljane iz kliničnih študij faze 3 z E/C/F/TAF pri 866 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih do vključno 144. tedna zdravljenja (GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111).

² Tega neželenega učinka niso opazili v kliničnih študijah za zdravila, ki vsebujejo F/TAF, temveč je bil opredeljen v kliničnih študijah ali izkušnjah v obdobju trženja za emtricitabin pri uporabi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

³ Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora za zdravila, ki vsebujejo emtricitabin, v obdobju trženja zdravil.

⁴ Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora za zdravila, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, v obdobju trženja zdravil.

Opis izbranih neželenih učinkov

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 pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), vendar pa je poročani čas do pojava različen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi 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).

Spremembe laboratorijskih preiskav lipidov

V študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih so v 144. tednu opazili povečanje od začetne vrednosti v obeh skupinah zdravljenja, v skupini s tenofoviralfenamidom in skupini z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom, pri parametrih maščob na tešče za skupni holesterol, direktni holesterol lipoproteinov nizke gostote (*low-density lipoprotein*, LDL) ali LDL holesterol, holesterol lipoproteinov visoke gostote (*high-density lipoprotein*, HDL) ali HDL holesterol in trigliceride. V 144. tednu je bilo mediano povečanje začetne vrednosti za te parametre večje v skupini z zdravilom E/C/F/TAF v primerjavi s skupino z elvitegravirjem 150 mg/kobicistatom 150 mg/emtricitabinom 200 mg/dizoprosiltenofoviratom (v obliki fumarata) 245 mg (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ za razliko med skupinama zdravljenja za skupni holesterol na tešče, direktni LDL in HDL holesterol in trigliceride). Mediana (Q1, Q3) sprememba od začetne vrednosti za razmerje med skupnim holesterolom in HDL holesterolom v 144. tednu je bila 0,2 (−0,3; 0,7) v skupini z zdravilom E/C/F/TAF in 0,1 (−0,4; 0,6) v skupini z E/C/F/TDF ($p = 0,006$ za razliko med skupinama zdravljenja).

V študiji pri bolnikih z virusno supresijo, ki so prešli z emtricitabina/dizoprosiltenofovirijevega fumarata na kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida, pri čemer so obdržali tretje protiretrovirusno zdravilo (študija GS-US-311-1089), so opazili zvišanja od začetne vrednosti pri parametrih maščob na tešče za skupni holesterol, direktni LDL holesterol in trigliceride v kraku s kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida v primerjavi z le majhnimi spremembami v kraku z emtricitabinom/dizoprosiltenofovirijevim fumaratom ($p \leq 0,009$ za razliko med skupinama v spremembi od začetne vrednosti). V obeh krakih zdravljenja so bile v 96. tednu le majhne spremembe od začetne vrednosti pri medianih vrednostih na tešče za HDL holesterol in glukozo ter za razmerje skupnega holesterola in HDL holesterola na tešče. Nobena od sprememb ni bila ocenjena za klinično pomembno.

V študiji pri odraslih bolnikih z virološko supresijo, ki so prešli z abakavirja/lamivudina na kombinacijo emtricitabina in tenofovirafenamida, pri čemer so obdržali tretje protiretrovirusno zdravilo (študija GS-US-311-1717), so opazili minimalne spremembe v parametrih lipidov.

Presnovni parametri

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

Pediatrična populacija

Varnost emtricitabina in tenofovirafenamida so ocenili v 48 tednih v odprti klinični študiji (GS-US-292-0106), v kateri so predhodno nezdravljeni pediatrični bolniki, okuženi s HIV-1 in stari od 12 do < 18 let, prejeli emtricitabin in tenofovirafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Varnostni profil emtricitabina in tenofovirafenamida v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom pri 50 mladostnikih je bil podoben kot pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

Druge posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro

Varnost emtricitabina in tenofovirafenamida so ocenili v 144 tednih v odprti klinični študiji (GS-US-292-0112), v kateri je 248 bolnikov, okuženih s HIV-1, ki se bodisi predhodno še niso zdravili (n = 6) ali so imeli virusno supresijo (n = 242), z blago do zmerno ledvično okvaro (ocenjena hitrost glomerularne filtracije po metodi Cockcroft-Gault [$eGFR_{CG}$]: 30–69 ml/min) prejelo emtricitabin in tenofovirafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Varnostni profil zdravila Emtricitabin/tenofovirafenamid Viatris pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro je bil podoben kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 5.1).

Varnost emtricitabina in tenofovirafenamida so ocenili v 48-tedenski odprti klinični študiji z eno skupino (GS-US-292-1825), v kateri je 55 bolnikov z virološko supresijo z okužbo s HIV-1 in končno ledvično odpovedjo ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) na kronični hemodializi prejelo emtricitabin in tenofovirafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Novih pomislekov glede varnosti pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi, ki so dobivali emtricitabin in tenofovirafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, niso ugotovili (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s hkratno okužbo s HIV in HBV

Varnost emtricitabina in tenofovirafenamida v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid [E/C/F/TAF]) so ocenili pri 72 bolnikih s hkratno okužbo s HIV/HBV, ki so se trenutno zdravili zaradi HIV v odprti klinični študiji (GS-US-292-1249) do konca 48. tedna, v kateri so bolniki prešli z drugega protiretrovirusnega režima (ki je vključeval dizoproksiltenofovirjev fumarat [TDF] pri 69 od 72 bolnikov) na E/C/F/TAF. Na podlagi teh omejenih podatkov je bil varnostni profil emtricitabina in tenofovirafenamida v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV/HBV podoben kot pri bolnikih z okužbo samo s HIV-1 (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 potrebno pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje prevelikega odmerka z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis načeloma predstavljajo podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

Emtricitabin se lahko odstrani s hemodializo, ki odstrani približno 30 % odmerka emtricitabina v 3 urah dialize, če se začne v 1,5 ure po odmerjanju emtricitabina. Tenofovir se učinkovito odstrani s hemodializo s koeficientom ekstrakcije približno 54 %. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravilo za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije. Oznaka ATC: J05AR17.

Mehanizem delovanja

Emtricitabin je nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) in nukleozidni analog 2'-deoksicitidina. Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin trifosfat. Emtricitabin trifosfat zavira podvajanje HIV z vgraditvijo v virusno deoksiribonukleinsko kislino (*deoxyribonucleic acid*, DNA) z reverzno transkriptazo (RT) HIV, kar povzroči prekinitev verige DNA. Emtricitabin je aktiven proti HIV-1, HIV-2 in HBV.

Tenofoviralfenamid je nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) in fosfonamidatno predzdravilo tenofovirja (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Tenofoviralfenamid prodira v celice in zaradi večje stabilnosti v plazmi in aktivacije v celici s hidrolizo s pomočjo katepsina A je tenofoviralfenamid bolj učinkovit kot dizoproksiltenofovirjev fumarat pri koncentriranju tenofovirja v mononuklearnih celicah v periferni krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) ali drugih ciljnih celicah HIV, vključno z limfociti in makrofagi. Znotrajcelični tenofovir se nato fosforilira v farmakološko aktivni presnovek tenofovir difosfat. Tenofovir difosfat zavira podvajanje HIV z vgraditvijo v virusno DNA z RT HIV, kar povzroči prekinitev verige DNA. Tenofovir je aktiven proti HIV-1, HIV-2 in HBV.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Emtricitabin in tenofoviralfenamid sta pokazala sinergijsko protivirusno aktivnost v celični kulturi. Antagonizma z emtricitabinom ali tenofoviralfenamidom v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili niso opazili.

Protivirusna aktivnost emtricitabina proti laboratorijskim in kliničnim izolatom HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, celični liniji MAGI CCR5 in PBMC. Vrednosti 50-odstotno učinkovite koncentracije (EC₅₀) za emtricitabin so bile v razponu od 0,0013 do 0,64 µM. Emtricitabin je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F in G virusa HIV-1 (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,007 do 0,075 µM) in aktivnost, specifično za sev, proti virusu HIV-2 (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,007 do 1,5 µM).

Protivirusna aktivnost tenofoviralfenamida proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 podtipa B je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, PBMC, primarnih monocitnih/makrofagnih celicah in limfocitih CD4+-T. Vrednosti EC₅₀ za tenofoviralfenamid so bile v razponu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofoviralfenamid je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi vseh skupin HIV-1 (M, N in O), vključno s podtipi A, B, C, D, E, F in G (vrednosti EC₅₀ so bile v

razponu od 0,10 do 12,0 nM) in je pokazal aktivnost, specifično za sev, proti virusu HIV-2 (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistenca

In vitro

Zmanjšana občutljivost za emtricitabin je povezana z mutacijami M184V/I pri HIV-1 RT.

Izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za tenofoviralafenamid izražajo mutacijo K65R v HIV-1 RT. Poleg tega so prehodno opazili mutacijo K70E v HIV-1 RT.

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih

V združeni analizi pri bolnikih, predhodno nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so dobivali emtricitabin in tenofoviralafenamid (10 mg) z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov v študijah faze 3 GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111, so genotipizacijo opravili na izolatih HIV-1 iz plazme vseh bolnikov s HIV-1 RNA ≥ 400 kopij/ml s potrjenim virološkim neuspehom, v 144. tednu ali v času predčasne prekinitve študijskega zdravlja. Do vključno 144. tedna so opazili razvoj ene ali več primarnih mutacij, povezanih z rezistenco na emtricitabin, tenofoviralafenamid ali elvitegravir, pri izolatih HIV-1 pri 12 od 22 bolnikov, pri katerih je bilo mogoče oceniti genotipske podatke parov izolatov ob začetku in izolatov neuspešnega zdravljenja z zdravilom E/C/F/TAF (12 od 866 bolnikov [1,4 %]) v primerjavi z 12 od 20 izolatov neuspešnega zdravljenja pri bolnikih, pri katerih je bilo mogoče oceniti genotipske podatke, v skupini z E/C/F/TDF (12 od 867 bolnikov [1,4 %]). V skupini z zdravilom E/C/F/TAF so se pojavile mutacije M184V/I (n = 11) in K65R/N (n = 2) v RT ter T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) in N155H (n = 2) v integrizi. V skupini E/C/F/TDF so se pri izolatih HIV-1 12 bolnikov, pri katerih se je razvila rezistenca, pojavile mutacije M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) in L210W (n = 1) v RT ter E92Q/V (n = 4) in Q148R (n = 2) ter N155H/S (n = 3) v integrizi. Pri večini izolatov HIV-1 bolnikov v obeh skupinah zdravljenja, pri katerih so se razvile mutacije, povezane z rezistenco na elvitegravir v integrizi, so se razvile tudi mutacije proti emtricitabinu v RT.

Pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in HBV

V klinični študiji z bolniki z virološko supresijo s HIV in sočasno okužbo s kroničnim hepatitisom B, ki so 48 tednov prejeli emtricitabin in tenofoviralafenamid, uporabljena z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (E/C/F/TAF) (GS-US-292-1249, n = 72), sta bila 2 bolnika primerna za analizo rezistence. Pri virusih HIV-1 ali HBV pri teh 2 bolnikih niso ugotovili substitucij aminokislin, povezanih z rezistenco na katero koli od učinkovin E/C/F/TAF.

Navzkrižna rezistenca pri predhodno nezdravljenih bolnikih ali bolnikih z virusno supresijo, okuženih s HIV-1

Virusi, rezistentni na emtricitabin, s substitucijo M184V/I, so bili navzkrižno rezistentni na lamivudin, vendar so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin.

Mutaciji K65R in K70E povzročita manjšo občutljivost za abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin in tenofovir, vendar ohranita občutljivost za zidovudin.

Proti multinukleozidu rezistenten HIV-1 z dvojno insercijsko mutacijo T69S ali mutacijskim kompleksom Q151M, vključno s K65R, je pokazal zmanjšano občutljivost za tenofoviralafenamid.

Klinični podatki

Študij učinkovitosti in varnosti predhodno nezdravljenih bolnikov s kombinacijo emtricitabina in tenofoviralafenamida niso opravili.

Klinično učinkovitost kombinacije emtricitabina in tenofoviralafenamida so dokazali v študijah, ki so jih opravili z emtricitabinom in tenofoviralafenamidom v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov E/C/F/TAF.

Predhodno nezdravljeni bolniki, okuženi s HIV-1

V študijah GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 so bolnike randomizirali v razmerju 1 : 1 za prejetje emtricitabina 200 mg in tenofovirafenamida 10 mg (n = 866) enkrat dnevno ali emtricitabina 200 mg + dizoproksiltenofovirata (v obliki fumarata) 245 mg (n = 867) enkrat dnevno, oboje uporabljeno z elvitegravirjem 150 mg + kobicistatom 150 mg v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Povprečna starost je bila 36 let (razpon: 18–76), 85 % je bilo moških, 57 % je bilo belcev, 25 % je bilo črncev in 10 % je bilo Azijcev. Devetnajst odstotkov bolnikov je bilo opredeljenih kot španskega/latinskoameriškega porekla. Povprečna začetna vrednost HIV-1 RNA v plazmi je bila 4,5 log₁₀ kopij/ml (razpon: 1,3–7,0) in 23 % jih je imelo začetno virusno obremenitev > 100 000 kopij/ml. Povprečna začetna vrednost števila celic CD4⁺ je bila 427 celic/mm³ (razpon: 0–1360) in 13 % jih je imelo število celic CD4⁺ < 200 celic/mm³.

Zdravilo E/C/F/TAF je izkazalo statistično superiornost pri doseganju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z E/C/F/TDF v 144. tednu. Razlika v odstotkih je bila 4,2 % (95-% IZ: 0,6 % do 7,8 %). Združeni izidi zdravljenja v 48. in 144. tednu so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Združeni virološki izidi študij GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 v 48. in 144. tednu^{a,b}

	48. teden		144. teden	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Razlika zdravljenja	2,0 % (95-% IZ: –0,7 % do 4,7 %)		4,2 % (95-% IZ: 0,6 % do 7,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Brez viroloških podatkov v oknu 48. ali 144. tedna	4 %	6 %	11 %	16 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
V oknu podatki manjkajo, a uporablja študijsko zdravilo	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Delež (%) bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po podskupini				
Delež (%) bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po podskupini				
Starost				
< 50 let	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 let	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Spol				
Moški	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Ženski	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Rasa				
Črnci	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Ne črnci	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Začetna virusna obremenitev				
≤ 100 000 kopij/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 kopij/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Začetno število celic CD4⁺				
< 200 celic/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 celic/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)

	48. teden		144. teden	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 20 kopij/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Razlika zdravljenja	0,4 % (95-% IZ: -3,0 % do 3,8 %)		5,4 % (95-% IZ: 1,5 % do 9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat

^a Okno v 48. tednu je med 294. in 377. dnevom (vključno z njima); okno v 144. tednu je med 966. in 1049. dnevom (vključno z njima).

^b V obeh študijah so bili bolniki stratificirani glede na začetno vrednost HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ kopij/ml, $> 100\,000$ kopij/ml do $\leq 400\,000$ kopij/ml ali $> 400\,000$ kopij/ml), po številu celic CD4+ (< 50 celic/ μ l, 50–199 celic/ μ l ali ≥ 200 celic/ μ l) in po regiji (ZDA ali zunaj ZDA).

^c Vključuje bolnike, ki so imeli v oknu 48. ali 144. tedna ≥ 50 kopij/ml; bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov kot neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka in so imeli v času prekinitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.

^d Vključuje bolnike, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.

^e Vključuje bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov kot neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

Povprečno povečanje od začetnega števila celic CD4+ je bilo 230 celic/mm³ pri bolnikih, ki so prejeli E/C/F/TAF, in 211 celic/mm³ pri bolnikih, ki so prejeli E/C/F/TDF ($p = 0,024$), v 48. tednu, in 326 celic/mm³ pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z E/C/F/TAF, in 305 celic/mm³ pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z E/C/F/TDF ($p = 0,06$), v 144. tednu.

Klinično učinkovitost kombinacije emtricitabina in tenofovirafenamida pri predhodno nezdravljenih bolnikih so dokazali tudi v študiji, opravljeni z emtricitabinom in tenofovirafenamidom (10 mg) v kombinaciji z darunavirjem (800 mg) in kobicistatom v obliki tablete s kombinacijo fiksnih odmerkov (D/C/F/TAF). V študiji GS-US-299-0102 so bolnike randomizirali v razmerju 2 : 1, da so prejeli kombinacijo s fiksnim odmerkom D/C/F/TAF enkrat na dan ($n = 103$) ali darunavir in kobicistat in emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat enkrat na dan ($n = 50$). Delež bolnikov z RNA HIV-1 < 50 kopij/ml in < 20 kopij/ml v plazmi sta prikazana v preglednici 5.

Preglednica 5: Virološki izidi študije GS-US-299-0102 v 24. in 48. tednu^a

	24. teden		48. teden	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat in emtricitabin/ dizoproksiltenofovirijev fumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat in emtricitabin/ dizoproksiltenofovirijev fumarat (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Razlika zdravljenja	3,3 % (95-% IZ: -11,4 % do 18,1 %)		-6,2 % (95-% IZ: -19,9 % to 7,4 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Brez viroloških podatkov v oknu 48. tedna	5 %	2 %	8 %	4 %
Prekinitve uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti ^c	1 %	0	1 %	2 %

	24. teden		48. teden	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat in emtricitabin/ dizoproksiltenofovirijev fumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat in emtricitabin/ dizoproksiltenofovirijev fumarat (n = 50)
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
V oknu podatki manjkajo, a uporablja študijsko zdravilo	0	0	0	0
HIV-1 RNA < 20 kopij/ml	55 %	62 %	63 %	76 %
Razlika zdravljenja	-3,5 % (95-% IZ: -19,8 % do 12,7 %)		-10,7 % (95-% IZ: -26,3 % do 4,8 %)	

D/C/F/TAF = darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

^a Okno v 48. tednu je med 294. in 377. dnevom (vključno z njima).

^b Vključuje bolnike, ki so imeli v oknu 48. tedna ≥ 50 kopij/ml; bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov kot neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka in so imeli v času prekinitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.

^c Vključuje bolnike, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.

^d Vključuje bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov kot neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

Bolniki z virusno supresijo, okuženi s HIV-1

V študiji GS-US-311-1089 so učinkovitost in varnost prehoda z emtricitabina/dizoproksiltenofovirijevega fumarata na kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida ob ohranitvi tretje protiretrovirusne učinkovine ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji odraslih, okuženih s HIV-1, z virološko supresijo (n = 663). Bolniki so morali biti pred vstopom v študijo stabilno supresirani (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) na začetnem režimu vsaj 6 mesecev in imeti HIV-1 brez mutacij, povezanih z rezistencami proti emtricitabinu ali tenofoviralfenamidu. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 bodisi za prehod na kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida (n = 333) ali za nadaljevanje začetnega režima, ki je vseboval emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat (n = 330). Bolniki so bili stratificirani glede na razred tretje učinkovine v predhodnem režimu zdravljenja. Na začetku je 46 % bolnikov prejelo emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat v kombinaciji z okrepljenim PI, 54 % bolnikov pa emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat v kombinaciji z neokrepljeno tretjo učinkovino.

Izidi zdravljenja v študiji GS-US-311-1089 do vključno 48. tedna in 96. tedna so predstavljeni v preglednici 6.

Preglednica 6: Virološki izidi v študiji GS-US-311-1089 do vključno 48. tedna^a in 96. tedna^b

	48. teden		96. teden	
	Režim s kombinacijo emtricitabina in tenofovirala-fenamida (n = 333)	Režim z emtricitabinom/dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (n = 330)	Režim s kombinacijo emtricitabina in tenofovirala-fenamida (n = 333)	Režim z emtricitabinom/dizoproksiltenofovirijevim fumaratom (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Razlika zdravljenja	1,3 % (95-% IZ: -2,5 % do 5,1 %)		-0,5% (95 % IZ: -5,3 % do 4,4 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Brez viroloških podatkov v oknu 48. ali 96. tedna	5 %	5 %	9 %	10 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
V oknu podatki manjkajo, a uporablja študijsko zdravilo	< 1 %	0	0	<1 %
Delež (%) bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po režimu predhodnega zdravljenja				
Okrepljeni PI	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Druge tretje učinkovine	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

PI = zaviralec proteaze

^a Okno v 48. tednu je med 294. in 377. dnevom (vključno z njima).

^b Okno v 96. tednu je med 630. in 713. dnevom (vključno z njima).

^c Vključuje bolnike, ki so imeli v oknu 48. tedna ali 96. tedna ≥ 50 kopij/ml; bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov kot neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka in so imeli v času prekinitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.

^d Vključuje bolnike, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.

^e Vključuje bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov kot neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

V študiji GS-US-311-1717 so bili bolniki, ki so bili pred vstopom v študijo vsaj 6 mesecev virološko supresirani (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) na režimu, ki je vseboval abakavir/lamivudin, randomizirani v razmerju 1 : 1 bodisi za prehod na kombinacijo emtricitabina in tenofovirala-fenamida (n = 280) ob ohranitvi tretjega zdravila na izhodiščni vrednosti ali za nadaljevanje začetnega režima, ki je vseboval abakavir/lamivudin (n = 276).

Bolniki so bili stratificirani glede na razred tretjega zdravila v predhodnem režimu zdravljenja. Ob izhodišču je 30 % bolnikov prejelo abakavir/lamivudin v kombinaciji z okrepljenim zaviralcem

proteaze, 70 % bolnikov pa abakavir/lamivudin v kombinaciji z neokrepljenim tretjim zdravilom. Stopnje virološkega uspeha v 48. tednu so bile: režim, ki je vseboval kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida: 89,7 % (227 od 253 oseb); režim, ki je vseboval abakavir/lamivudin: 92,7 % (230 od 248 oseb). V 48. tednu je bil pri vzdrževanju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml prehod na režim, ki je vseboval kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida, neinferioren ohranitvi začetnega režima, ki je vseboval abakavir/lamivudin.

Bolniki z okužbo s HIV-1, z blago do zmerno ledvično okvaro

V študiji GS-US-292-0112 so učinkovitost in varnost emtricitabina in tenofoviralfenamida ocenili v odprti klinični študiji, v kateri je 242 bolnikov, okuženih s HIV-1, z blago do zmerno ledvično okvaro (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min) prešlo na emtricitabin in tenofoviralfenamid (10 mg) v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Bolniki so imeli pred prehodom virusno supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) vsaj 6 mesecev.

Povprečna starost je bila 58 let (razpon: 24–82), s 63 bolniki (26 %), starimi ≥ 65 let. Devetinsedemdeset odstotkov je bilo moških, 63 % je bilo belcev, 18 % je bilo črncev in 14 % je bilo Azijcev. Trinajst odstotkov bolnikov je bilo opredeljenih kot španskega/latinskoameriškega porekla. Na začetku je bila mediana eGFR 56 ml/min, 33 % bolnikov pa je imelo vrednost eGFR od 30 do 49 ml/min. Povprečno število celic CD4⁺ na začetku je bilo 664 celic/mm³ (razpon: 126–1813).

V 144. tednu je 83,1 % (197/237 bolnikov) ohranilo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na emtricitabin in tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov.

V študiji GS-US-292-1825 so učinkovitost in varnost emtricitabina in tenofoviralfenamida, uporabljenih skupaj z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, ocenili v odprti klinični študiji z eno skupino, v kateri je bilo 55 odraslih, okuženih s HIV-1, s končno ledvično odpovedjo (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na kronični hemodializi vsaj 6 mesecev pred prehodom na emtricitabin in tenofoviralfenamid, dana skupaj z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Bolniki so imeli virološko supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) vsaj 6 mesecev pred prehodom.

Povprečna starost je bila 48 let (razpon 23–64). Šestinsedemdeset odstotkov je bilo moških, 82 % je bilo črncev in 18 % je bilo belcev. Petnajst odstotkov bolnikov je bilo opredeljenih kot španskega/latinskoameriškega porekla. Povprečna izhodiščna vrednost števila celic CD4⁺ je bila 545 celic/mm³ (razpon 205–1473). V 48. tednu je 81,8 % (45/55 bolnikov) ohranilo vrednost HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na emtricitabin in tenofoviralfenamid, uporabljena skupaj z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Klinično pomembnih sprememb v laboratorijskih preiskavah lipidov na tešče pri bolnikih, ki so zdravilo zamenjali, ni bilo.

Bolniki s sočasno okužbo s HIV in HBV

V odprti študiji GS-US-292-1249 so učinkovitost in varnost emtricitabina in tenofoviralfenamida, uporabljena z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (E/C/F/TAF), ocenili pri odraslih bolnikih s sočasno okužbo s HIV-1 in kroničnim hepatitisom B. Devetinšestdeset od 72 bolnikov se je pred tem zdravilo s protiretrovirusno terapijo, ki je vsebovala TDF. Na začetku zdravljenja z E/C/F/TAF je imelo 72 bolnikov vsaj 6 mesecev supresijo HIV (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) s supresijo HBV DNA ali brez nje in kompenzirano jetrno funkcijo. Povprečna starost je bila 50 let (razpon 28–67), 92 % bolnikov je bilo moških, 69 % je bilo belcev, 18 % je bilo črncev in 10 % je bilo Azijcev. Povprečno število celic CD4⁺ ob izhodišču je bilo 636 celic/mm³ (razpon 263–1498). Šestinosedemdeset odstotkov bolnikov (62/72) je imelo supresijo HBV (HBV DNA < 29 i.e./ml) in 42 % (30/72) je bilo HBeAg pozitivnih ob izhodišču.

Med bolniki, ki so bili ob izhodišču HBeAg pozitivni, je 1/30 (3,3 %) dosegel serokonverzijo na anti-HBe v 48. tednu. Med bolniki, ki so bili ob izhodišču HBsAg pozitivni, so 3/70 (4,3 %) dosegli serokonverzijo na anti-HBs v 48. tednu.

V 48. tednu je 92 % bolnikov (66/72) ohranilo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na emtricitabin in tenofoviralfenamid, uporabljena z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča v 48. tednu je bila -2 celici/mm³. Dvaindevetdeset odstotkov (66/72 bolnikov) je imelo v 48. tednu HBV DNA < 29 i.e./ml, izmerjeno z analizo manjkajoče = odpoved. Med 62 bolniki, ki so imeli ob izhodišču supresijo HBV, je 59 ohranilo supresijo, za 3 pa so podatki manjkali. Med 10 bolniki, ki ob izhodišču niso imeli supresije HBV (HBV DNA ≥ 29 i.e./ml), jih je 7 razvilo supresijo, pri 2 vrednost ni bila zaznavna, pri 1 pa so podatki manjkali.

Klinični podatki o uporabi E/C/F/TAF pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV/HBV, ki se predhodno še niso zdravili, so omejeni.

Spremembe v meritvah mineralne gostote kosti

V študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih je bil emtricitabin + tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov do vključno 144. tedna zdravljenja povezan z manjšimi zmanjšanji mineralne gostote kosti (MGK), ki se je merila z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijsko analizo (DXA) kolka (povprečna sprememba: -0,8 % v primerjavi z -3,4 %, $p < 0,001$) in ledvene hrbtenice (povprečna sprememba: -0,9 % v primerjavi z -3,0 %, $p < 0,001$), kot E/C/F/TDF. V ločeni študiji pa je bila tudi kombinacija emtricitabina in tenofoviralfenamida ali v povezavi z darunavirjem + kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov do vključno 48. tedna zdravljenja povezana z manjšim zmanjšanjem MGK (ki se je merila z analizo DXA kolka in ledvene hrbtenice) kot darunavir, kobicistat, emtricitabin in dizoproksiltenofovirjev fumarat.

V študiji pri odraslih bolnikih z virološko supresijo so po prehodu na kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida z režima, ki vključuje TDF, po 96 tednih zdravljenja opazili izboljšanje MGK v primerjavi z minimalnimi spremembami pri ohranitvi režima, ki vključuje TDF, izmerjeno z analizo DXA kolka (povprečna sprememba od začetne vrednosti 1,9 % v primerjavi z -0,3 %, $p < 0,001$) in ledvene hrbtenice (povprečna sprememba od začetne vrednosti 2,2 % v primerjavi z -0,2 %, $p < 0,001$).

V študiji pri odraslih bolnikih z virološko supresijo se v 48 tednih po prehodu z režima, ki je vseboval abakavir/lamivudin, na kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida, MGK ni bistveno spremenila v primerjavi z ohranitvijo režima, ki je vseboval abakavir/lamivudin, kar je bilo izmerjeno z analizo DXA kolka (povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti 0,3 % v primerjavi z 0,2 %, $p = 0,55$) in ledvene hrbtenice (povprečna sprememba začetne vrednosti 0,1 % v primerjavi z < 0,1 %, $p = 0,78$).

Spremembe v meritvah delovanja ledvic

V študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih je bil emtricitabin + tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem + kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov do vključno 144. tedna zdravljenja povezan z manjšim vplivom na parametre varnosti za ledvice (izmerjene po 144 tednih zdravljenja z eGFR_{CG} in razmerjem med beljakovinami ter kreatininom v urinu ter po 96 tednih zdravljenja z razmerjem albumina ter kreatinina v urinu) kot E/C/F/TDF. Do vključno 144. tedna zdravljenja noben preskušaneec ni prekinil z jemanjem E/C/F/TAF zaradi neželenega učinka na ledvice kot posledice zdravljenja, medtem ko je E/C/F/TDF ($p < 0,001$) prenehalo jemati 12 preskušancev.

V ločeni študiji pri predhodno nezdravljenih bolnikih je bil emtricitabin + tenofoviralfenamid v kombinaciji z darunavirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov do vključno 48. tedna zdravljenja povezan z manjšim vplivom na parametre varnosti za ledvice v primerjavi z darunavirjem in kobicistatom v kombinaciji z emtricitabinom/dizoproksiltenofovirjevim fumaratom (glejte tudi poglavje 4.4).

V študiji pri odraslih bolnikih z virološko supresijo so bile meritve tubulne proteinurije podobne pri bolnikih, ki so prešli na režim, ki je vseboval kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida, in bolnikih, ki so nadaljevali z začetnim režimom, ki je vseboval abakavir/lamivudin. V 48. tednu je

mediana odstotkovne spremembe razmerja med vezavnim proteinom za retinol v urinu in kreatininom znašala 4 % v skupini, ki je prejela kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida, in 16 % pri tistih, ki so nadaljevali z režimom, ki je vseboval abakavir/lamivudin, medtem ko sta mediani spremembe v razmerju med beta-2 mikroglobulinom v urinu in kreatininom znašali 4 % oziroma 5 %.

Pediatrična populacija

V študiji GS-US-292-0106 so ocenili učinkovitost, varnost in farmakokinetiko emtricitabina in tenofoviralfenamida v odprti študiji, v kateri je 50 predhodno nezdravljenih mladostnikov, okuženih s HIV-1, prejelo emtricitabin in tenofoviralfenamid (10 mg) v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov. Bolniki so imeli povprečno starost 15 let (razpon: 12 do 17) in 56 % je bilo žensk, 12 % Azijcev in 88 % črncev. Na začetku je bila mediana plazemska HIV-1 RNA $4,7 \log_{10}$ kopij/ml, mediano število celic CD4+ je bilo 456 celic/mm³ (razpon: 95–1110) in mediana CD4+ % je bila 23 % (razpon: 7–45 %). Celokupno je imelo 22 % začetno plazemsko HIV-1 RNA > 100 000 kopij/ml. V 48. tednu je 92 % (46/50) doseglo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, podobno stopnjam odziva v študijah predhodno nezdravljenih odraslih, okuženih s HIV-1. Povprečno zvišanje števila celic CD4+ od začetka v 48. tednu je bilo 224 celic/mm³. Pojava rezistence proti E/C/F/TAF do vključno 48. tedna niso odkrili.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje kombinacijo emtricitabina in tenofoviralfenamida, za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Emtricitabin se po peroralni uporabi hitro in obsežno absorbira, z največjimi koncentracijami v plazmi od 1 do 2 uri po odmerjanju. Po večkratnem peroralnem odmerjanju emtricitabina 20 preizkušancem, okuženim s HIV-1, so bile (povprečje $\pm$ SD) največje koncentracije emtricitabina v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{\max}$) $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$, površina pod krivuljo plazemskih koncentracij v odvisnosti od časa v 24-urnem intervalu odmerjanja (AUC) pa $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Povprečna plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja 24 ur po odmerjanju je bila enaka ali večja kot povprečna vrednost IC₉₀ *in vitro* za aktivnost proti-HIV-1.

Dajanje emtricitabina s hrano ni vplivalo na sistemsko izpostavljenost emtricitabinu.

Po dajanju hrane zdravim prostovoljcem so najvišje plazemske koncentracije opazili približno 1 uro po odmerku tenofoviralfenamida, uporabljenega kot F/TAF (25 mg) ali E/C/F/TAF (10 mg). Povprečni vrednosti $C_{\max}$ oz. AUC_{last} , (povprečje $\pm$ SD) na poln želodec po enem odmerku 25 mg tenofoviralfenamida, uporabljenega v kombinaciji emtricitabina in tenofoviralfenamida, sta bili $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ oz. $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Povprečni vrednosti $C_{\max}$ oz. AUC_{last} po enem odmerku 10 mg tenofoviralfenamida, uporabljenega v E/C/F/TAF, sta bili $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$ oz. $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

V primerjavi s pogoji na tešče je dajanje tenofoviralfenamida z obrokom z veliko vsebnostjo maščob (~ 800 kcal, 50 % maščobe) povzročilo zmanjšanje vrednosti $C_{\max}$ (15–37 %) in povečanje vrednosti AUC_{last} (17–77 %) za tenofoviralfenamid.

Porazdelitev

In vitro je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$. Med najvišjo koncentracijo v plazmi je bilo povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v plazmi in krvi ~ 1,0 in povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v spermi in plazmi ~ 4,0.

In vitro je bila vezava tenofovirja na humane plazemske proteine < 0,7 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,01–25 µg/ml. *Ex vivo* vezava tenofoviralafenamida na humane plazemske proteine v vzorcih, odvzetih med kliničnimi študijami, je bila približno 80 %.

Biotransformacija

Študije *in vitro* kažejo, da emtricitabin ne zavira humanih encimov CYP. Po dajanju [¹⁴C]-emtricitabina so celotni odmerek emtricitabina izolirali iz urina (~ 86 %) in blata (~ 14 %). 13 % odmerka so izolirali v urinu kot tri domnevne presnovke. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (~ 9 % odmerka), in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (~ 4 % odmerka). Drugi presnovki niso bili opredeljeni.

Presnova je glavna pot izločanja tenofoviralafenamida pri ljudeh in predstavlja > 80 % peroralnega odmerka. Študije *in vitro* so pokazale, da se tenofoviralafenamid presnavlja v tenofovir (glavni presnovek) s pomočjo kathepsina A v PBMC (vključno z limfociti in drugimi ciljnim celicami HIV) in makrofagih ter s karboksilesterazo-1 v hepatocitih. *In vivo* se tenofoviralafenamid hidrolizira v celicah v tenofovir (glavni presnovek), ki se fosforilizira v aktivni presnovek tenofovir difosfat. V kliničnih študijah pri ljudeh je 10 mg peroralni odmerek tenofoviralafenamida (v kombinaciji z emtricitabinom in elvitegravirjem in kobicistatom) v PBMC povzročil > 4-krat višje koncentracije tenofovira difosfata in > 90 % nižje koncentracije tenofovira v plazmi v primerjavi z 245 mg peroralnim odmerkom dizoproksiltenofovira (v obliki fumarata) (v kombinaciji z emtricitabinom in elvitegravirjem in kobicistatom).

In vitro se tenofoviralafenamid ne presnavlja s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Tenofoviralafenamid se minimalno presnavlja s CYP3A4. Po sočasnem dajanju z efavirenzom, testnim zmernim induktorjem CYP3A, ni bilo značilnega vpliva na izpostavljenost tenofoviralafenamidu. Po dajanju tenofoviralafenamida je plazemska [¹⁴C]-radioaktivnost pokazala od časa odvisni profil, pri tem je bil tenofoviralafenamid najbolj zastopana vrsta radioaktivnosti v prvih nekaj urah in sečna kislina v preostalem obdobju.

Izločanje

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

Ledvično izločanje nespremenjenega tenofoviralafenamida je manj pomembna pot z < 1 % odmerka, izločenega v urinu. Tenofoviralafenamid se pretežno izloča po presnovi v tenofovir. Tenofoviralafenamid in tenofovir imata mediani razpolovni čas v plazmi 0,51 oz. 32,37 ur. Tenofovir se izloča skozi ledvice s pomočjo glomerularne filtracije in aktivnega tubularnega izločanja.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Starost, spol in etnična pripadnost

Za emtricitabin ali tenofoviralafenamid ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na starost, spol ali etnično pripadnost.

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti emtricitabinu in tenofoviralafenamidu (v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom), ki jih je doseglo 24 pediatričnih bolnikov, starih 12 do < 18 let, ki so prejeli emtricitabin in tenofoviralafenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v študiji GS-US-292-0106, so bile podobne izpostavljenostim, doseženim pri predhodno nezdravljenih odraslih (preglednica 7).

Preglednica 7: Farmakokinetika emtricitabina in tenofoviralfenamida pri mladostnikih in odraslih, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

	Mladostniki			Odrasli		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	n/v	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	n/v	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidijev fumarat

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidijev fumarat; TFV = tenofovir

n/v = ne velja

Podatki so predstavljeni kot povprečje (% CV).

^a n = 24 mladostnikov (GS-US-292-0106); n = 19 odraslih (GS-US-292-0102)

^b n = 23 mladostnikov (GS-US-292-0106, populacijska FK-analiza)

^c n = 539 (TAF) ali 841 (TFV) odraslih (GS-US-292-0111 in GS-US-292-0104, populacijska FK-analiza)

Ledvična okvara

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih tenofoviralfenamida ali tenofovirja med zdravimi osebami in bolniki s hudo ledvično okvaro (ocenjeni CrCl ≥ 15 ml/min in < 30 ml/min) v študiji 1. faze s tenofoviralfenamidom niso opazili. V ločeni študiji 1. faze samo z emtricitabinom je bila povprečna sistemska izpostavljenost emtricitabinu večja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Varnost emtricitabina in tenofoviralfenamida pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjeni CrCl ≥ 15 ml/min in < 30 ml/min) ni bila dokazana.

Izpostavljenosti emtricitabinu in tenofovirju pri 12 bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi, ki so prejeli emtricitabin in tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov (E/C/F/TAF) v študiji GS-US-292-1825, so bile značilno večje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tenofoviralfenamida v primerjavi s tistimi z normalnim delovanjem ledvic. Novih varnostnih pomislekov pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi, ki so prejeli emtricitabin in tenofoviralfenamid v kombinaciji z elvitegravirjem in kobicistatom v obliki tablete s fiksno kombinacijo odmerkov, ni bilo (glejte poglavje 4.8).

Farmakokinetičnih podatkov o emtricitabinu in tenofoviralfenamidu pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min), ki niso na kronični hemodializi, ni. Varnost emtricitabina in tenofoviralfenamida pri teh bolnikih ni bila dokazana.

Jetrna okvara

Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina pri preizkušancih z jetrno okvaro niso proučevali, vendar jetrni encimi emtricitabina ne presnavljajo v pomembnem obsegu, zato je vpliv jetrne okvare verjetno omejen.

Klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki tenofoviralfenamida ali njegovega presnovka tenofovirja pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro niso opazili. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro so skupne plazemske koncentracije tenofoviralfenamida in tenofovirja nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Po popravku za vezavo na beljakovine pa je plazemska koncentracija nevezanega (prostega) tenofoviralfenamida pri bolnikih s hudo jetrno okvaro primerljiva s tisto pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofoviralfenamida pri bolnikih s hkratno okužbo s HBV in/ali HCV niso v celoti ovrednotili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za emtricitabin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Emtricitabin je pokazal majhen kancerogeni potencial pri miših in podganah.

Predklinične študije tenofoviralfenamida pri podganah in psih so pokazale, da sta primarna ciljna organa toksičnosti kosti in ledvice. Toksičen vpliv na kosti so opazili kot zmanjšano MGK pri podganah in psih pri izpostavljenosti tenofovirju, ki so bile vsaj štirikrat večje kot izpostavljenost, pričakovana pri dajanju kombinacije emtricitabina in tenofoviralfenamida. Minimalna infiltracija histiocitov je bila prisotna v očesu psov pri izpostavljenosti tenofoviralfenamidu in tenofovirju, ki je bila približno 4-krat oz. 17-krat večja od pričakovane po dajanju kombinacije emtricitabina in tenofoviralfenamida.

V običajnih testih genotoksičnosti tenofoviralfenamid ni bil mutagen ali klastogen.

Zaradi manjše izpostavljenosti tenofovirju pri podganah in miših po dajanju tenofoviralfenamida v primerjavi z dizoproksiltenofovirjevim fumaratom so študije kancerogenosti in peri- ter postnatalne študije pri podganah izvedli samo z dizoproksiltenofovirjevim fumaratom. V običajnih študijah kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja se ni pokazalo posebno tveganje za človeka. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale učinkov na parjenje, plodnost, nosečnost ali plod. Vendar pa je tenofoviralfenamidijev fumarat zmanjšal indeks viabilnosti in telesno maso mladičev v peri- in postnatalni študiji toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

200 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

celuloza, mikrokristalna
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol, delno hidrolizirani
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
črni železov oksid (E172)

200 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

celuloza, mikrokristalna
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga
polivinilalkohol, delno hidrolizirani
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti

21 mesecev

Plastenka iz HDPE

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenka iz HDPE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

200 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z belo neprozorno polipropilensko (PP), za otroke varno zaporko in sušilnim sredstvom, ki vsebuje 30 oziroma 90 filmsko obloženih tablet.

200 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (OPA/alu/PE/sušilno sredstvo/HDPE-alu/PE), ki vsebuje 30 oziroma 90 filmsko obloženih tablet.

Perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (OPA/alu/PE/sušilno sredstvo/HDPE-alu/PE), ki vsebuje 30 × 1 oziroma 90 × 1 filmsko obloženo tableto.

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z belo neprozorno polipropilensko (PP), za otroke varno zaporko in sušilnim sredstvom, ki vsebuje 30 oziroma 90 filmsko obloženih tablet.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

200 mg/10 mg filmsko obložene tablete

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006
EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: {DD. mesec LLLL}

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

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 proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, 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 tveganj (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 koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/10 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidjev monofumarat v količini, ki ustreza 10 mg tenofoviralfenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/10 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidjev monofumarat v količini, ki ustreza 10 mg tenofoviralfenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidjev monofumarat v količini, ki ustreza 25 mg tenofoviralfenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

30 × 1 filmsko obložena tableta

90 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg

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 OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki: peroralna uporaba

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Emtricitabin/tenofoviralaftenamid Viatris 200 mg/25 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralaftenamid

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in tenofoviralaftenamidjev monofumarat v količini, ki ustreza 25 mg tenofoviralaftenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidjev monofumarat v količini, ki ustreza 25 mg tenofoviralfenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis 200 mg/25 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/tenofoviralfenamid

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

1. Kaj je zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis vsebuje dve učinkovini:

- **emtricitabin**, vrsta protiretrovirusnega zdravila, znana kot zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, vrsta protiretrovirusnega zdravila, znana kot zaviralec nukleotidne reverzne transkriptaze (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI)

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis blokira delovanje encima reverzne transkriptaze, ki je nujen za razmnoževanje virusa. Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis zato zmanjša količino virusa HIV v vašem telesu.

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis v kombinaciji z drugimi zdravili je namenjeno **zdravljenju okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1)** pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis

Ne jemljite zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis

- če ste **alergični na emtricitabin, tenofoviralfenamid** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri jemanju zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis morate ostati pod zdravniškim nadzorom.

To zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis se lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV.

Pred začetkom jemanja zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris se posvetujte z zdravnikom:

- **Če imate težave z jetri ali ste imeli jetrne bolezni, vključno s hepatitisom.** Pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih in potencialno smrtnih jetrnih zapletov. Če ste okuženi s hepatitisom B, bo zdravnik skrbno razmislil o najboljšem režimu zdravljenja za vas.

Če imate okužbo s hepatitisom B, se lahko težave z jetri poslabšajo, ko prenehate jemati zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris. Ne prenehajte jemati zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, ne da bi se pogovorili z zdravnikom: glejte poglavje 3, *Ne prenehajte jemati zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris*.

- Zdravnik se bo morda odločil, da vam ne bo predpisal zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, če ima vaš virus določeno mutacijo odpornosti, saj morda zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ne bo uspelo tako učinkovito zmanjšati količino virusa HIV v vašem telesu.
- **Če imate bolezen ledvic ali če testi pokažejo težave z ledvicami.** Zdravnik bo morda ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris in med njim naročil krvne preiskave za spremljanje delovanja vaših ledvic.

Med jemanjem zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris

Ko začnete jemati zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris, bodite pozorni na:

- **znake vnetja ali okužbe**
- **bolečine, togost sklepov ali težave s kostmi**

→ **Če opazite katerega od teh simptomov, takoj obvestite zdravnika.** Za več informacij glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*.

Obstaja možnost, da se vam po dolgotrajnem jemanju zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris pojavijo težave z ledvicami (glejte *Opozorila in previdnostni ukrepi*).

Otroci in mladostniki

Otrokom, starim 11 let ali manj ali s telesno maso manj kot 35 kg, **ne dajajte tega zdravila.** Uporabe zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris pri otrocih, starih 11 let ali manj, še niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. To lahko posledično spremeni količino zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ali drugih zdravil v vaši krvi. Zato ima lahko zdravilo manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave količin v krvi.

Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s hepatitisom B:

Zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo:

- **tenofoviralfenamid**
- **dizoproksiltenofovirat**
- **lamivudin**
- **dipivoksiladefovir**

→ Če jemljete katero od teh zdravil, **obvestite svojega zdravnika.**

Druge vrste zdravil:

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete:

- **antibiotike**, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo, ki vsebujejo:
 - rifabutin, rifampicin in rifapentin
- **zdravila za zdravljenje virusnih okužb, ki se uporabljajo za zdravljenje HIV:**
 - emtricitabin in tipranavir
- **antikonvulzive**, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, kot so:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital in fenitoin
- **zdravila rastlinskega izvora**, ki se uporabljajo za zdravljenje depresije in tesnobe, ki vsebujejo:
 - šentjanževko (*Hypericum perforatum*)

→ **Povejte svojemu zdravniku, če jemljete ta ali katera koli druga zdravila.** Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

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.
- Takoj povejte zdravniku, če zanosite, in ga vprašajte o morebitnih koristih in tveganjih protiretrovirusnega zdravljenja za vas in vašega otroka.

Če ste zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris 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, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaščite pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

Med zdravljenjem z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris ne dojite. To je zato, ker ena učinkovina tega zdravila prehaja v mleko.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki živijo z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris lahko povzroči omotičnost. Če se vam med zdravljenjem z zdravilom Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris pojavlja omotičnost, ne vozite avtomobila in ne upravljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris vsebuje natrij

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

3. Kako jemati zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris

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

Priporočeni odmerek je:

Odrasli: ena tableta vsak dan s hrano ali brez nje

Mladostniki, stari 12 let ali več, s telesno maso vsaj 35 kg: ena tableta vsak dan s hrano ali brez nje

Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da se tablete ne žveči in ne drobi.

Če imate težave s požiranjem cele tablete, jo lahko prepolovite. Obe polovici tablete vzemite eno za drugo, da prejmete celoten odmerek. Prelomljene tablete ne shranjujte.

Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je priporočil zdravnik. Tako boste zagotovili polno učinkovitost vašega zdravila in zmanjšali možnost razvoja odpornosti na zdravljenje. Ne spreminjajte odmerka, razen če vam to naroči zdravnik.

Če ste na dializi, vzemite svoj dnevni odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis po končani dializi.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis, kot bi smeli

Če ste zaužili odmerek zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis, višji od priporočenega, obstaja večje tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte platenko tablet, da boste pokazali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis

Pomembno je, da ne pozabite vzeti odmerka zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis.

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- **Če to opazite v roku 18 ur od časa,** ko zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis običajno vzamete, morate tableto vzeti čim prej. Nato vzemite naslednji odmerek ob svojem običajnem času.
- **Če to opazite po 18 urah ali več od časa,** ko običajno vzamete zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob svojem običajnem času.

Če bruhate manj kot 1 uro po zaužitju zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis, vzemite še eno tableto.

Ne prenehajte jemati zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis

Ne prenehajte jemati zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis lahko resno vpliva na to, kako dobro bo delovalo prihodnje zdravljenje. Če zaradi katerega koli razloga prenehate jemati zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis, se pogovorite s svojim zdravnikom, preden začnete ponovno jemati tablete zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis.

Ko se vaše zaloge zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis manjšajo, si ga priskrbite pri svojem zdravniku ali farmacevtu. To je zelo pomembno, ker se lahko količina virusa začne večati že po nekajdnevni prekinitvi uporabe zdravila. Nato bo morda obolenje še težje zdraviti.

Če ste okuženi tako z virusom HIV kot s hepatitisom B, je zelo pomembno, da ne prenehate jemati zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis, 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 lahko povzroči poslabšanje hepatitisa, ki je lahko življenjsko nevarno.

→ **Nemudoma obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu po tem, 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: takoj obvestite svojega zdravnika

- **Vsakršen znak vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS-om) in tistih, ki so imeli oportunistične okužbe v preteklosti (okužbe, ki se pojavijo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom), se lahko znaki in simptomi vnetja zaradi prejšnjih okužb pojavijo kmalu po začetku protiretrovirusnega zdravljenja. Prevladuje mnenje, da ti simptomi nastanejo zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se bori proti okužbam, ki so lahko prisotne brez očitnih simptomov.
- Po začetku jemanja zdravil za okužbo s HIV se lahko pojavijo tudi **avtoimunske bolezni** (imunski sistem napada zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Bodite pozorni na kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so:
 - oslabelost mišic
 - oslabelost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se premika proti trupu
 - razbijanje srca (*palpitacije*), tresavica ali hiperaktivnost

→ Če opazite zgoraj opisane neželene učinke, takoj obvestite svojega zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki

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

- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*)

Pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 do 10 bolnikov)

- nenavadne sanje
- glavobol
- omotičnost
- driska
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- vetrovi (*flatulenca*)
- izpuščaj
- utrujenost (*izčrpanost*)

Občasni neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nizko število rdečih krvnih celic (*anemija*)
- prebavne motnje, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku (*dispepsija*)
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla (*angioedem*)
- srbečica (*pruritus*)
- koprivnica (*urtikarija*)
- bolečina v sklepih (*artralgija*)

→ Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov resen, obvestite svojega zdravnika.

Drugi možni učinki pri zdravljenju HIV

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirana protiretrovirusna zdravila, kot je zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana *osteonekroza* (odmiranje kostnega tkiva kot posledica pomanjkanja oskrbe kosti s krvjo). Jemanje te vrste zdravil dolgo časa, jemanje kortikosteroidov, pitje alkohola, zelo šibek imunski sistem in prekomerna telesna masa so lahko nekateri od številnih dejavnikov tveganja za nastanek te bolezni. Znaki osteonekroze so:
 - togost sklepov
 - bolečine v sklepih (zlasti v kolkih, kolenih in ramenih)
 - težave pri gibanju

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša 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.

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/tenofoviralfenamid Viartis

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenke: Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

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/tenofoviralfenamid Viartis

Učinkovini sta emtricitabin in tenofoviralfenamid.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viartis vsebuje 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidjev monofumarat v količini, ki ustreza 10 mg tenofoviralfenamida, ali 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidjev monofumarat v količini, ki ustreza 25 mg tenofoviralfenamida.

Druge sestavine zdravila so

Jedro tablete:

Mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat.

Filmska obloga:

Delno hidrolizirani polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172) (samo 200 mg/10 mg filmsko obložene tablete), makrogol, smukec, indigotin (E132) (samo 200 mg/25 mg filmsko obložene tablete).

Izgled zdravila Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris in vsebina pakiranja

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/10 mg filmsko obložene tablete (tablete) so sive, bikonveksne, filmsko obložene tablete pravokotne oblike, s poševno odrezanimi robovi (velikosti približno 15 mm × 7 mm) in vtisnjenim znakom 'ET 1' na eni strani in 'V' na drugi strani tablete.

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris 200 mg/25 mg filmsko obložene tablete (tablete) so modre, bikonveksne, filmsko obložene tablete pravokotne oblike, s poševno odrezanimi robovi (velikosti približno 15 mm × 7 mm) in vtisnjenim znakom 'ET 2' na eni strani in 'V' na drugi strani tablete.

Zdravilo Emtricitabin/tenofoviralfenamid Viatris je na voljo v plastenkah po 30 oziroma 90 filmsko obloženih tablet (s silikagelskim sušilnim sredstvom, ki mora ostati v plastenki zaradi zaščite tablet). Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle z 1 plastenko s po 30 oziroma 90 filmsko obloženimi tabletami.

200 mg/25 mg filmsko obložene tablete so na voljo tudi v škatlah s pretisnimi omoti s po 30 oziroma 90 filmsko obloženimi tabletami in s perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki s po 30 × 1 oziroma 90 × 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

Proizvajalec:

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{mesec LLLL}>.

Drugi viri informacij

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