

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoprosiltenofovirata (kar ustreza 300,7 mg dizoprosiltenofovirijevega sukcinata ali 136 mg tenofovirja).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. filmsko obložene tablete so modre, ovalne, bikonveksne; dimenzije: 20 mm x 10 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg: Ena tableta, enkrat dnevno.

Posamezni pripravki emtricitabina in dizoprosiltenofovirata so na voljo za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1, če je treba prekiniti terapijo ali prilagoditi odmerek ene od učinkovin zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d.. Prosimo, upoštevajte povzetek glavnih značilnosti teh zdravil.

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

Če v roku 1 ure od jemanja zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. pride do bruhanja, je potrebno vzeti drugo tableto. Če pride do bruhanja več kot 1 uro po jemanju zdravila

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d., se ne sme vzeti drugega odmerka.

Posebne populacije

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

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

Odrasli z ledvično okvaro:

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

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje pri odraslih z ledvično okvaro

	Zdravljenje okužbe s HIV-1
Blaga ledvična okvara (CrCl 50–80 ml/min)	Omejeno število podatkov iz kliničnih študij podpira odmerjanje enkrat dnevno (glejte poglavje 4.4).
Zmerna ledvična okvara (CrCl 30 – 49 ml/min)	Priporočljiv je odmerek vsakih 48 ur, kar temelji na podatkih o farmakokinetiki enkratnih odmerkov za emtricitabin in dizoprosiltenofovirat pri osebah, ki niso okužene s HIV, z različnimi stopnjami ledvične okvare (glejte poglavje 4.4).
Huda ledvična okvara (CrCl < 30 ml/min) in bolniki na hemodializi	Zdravilo se ne priporoča, ker ustreznega znižanja odmerka ni mogoče doseči s kombinirano tableto.

Pediatrični bolniki z ledvično okvaro:

Uporabe se ne priporoča pri posameznikih, starih manj kot 18 let, z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

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

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

Način uporabe

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Uporabi zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. se je treba izogniti pri predhodno zdravljenih bolnikih, okuženih s HIV-1, ki so nosilci mutacije K65R (glejte poglavje 5.1).

Bolniki, okuženi z virusom hepatitisa B ali C

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

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

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

Prekinitiv zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. pri bolnikih z okužbo s HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolniki z okužbo s HBV, ki prekinejo zdravljenje z zdravilom Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d., potrebujejo natančno spremljanje z ustreznimi kliničnimi in laboratorijskimi preiskavami še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja. Zdravljenje hepatitisa B se lahko ponovno uvede, če je ustrezno. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo prekinitiv zdravljenja ni priporočena, saj poslabšanje hepatitisa po zdravljenju lahko povzroči jetrno dekompenzacijo.

Bolezni jeter

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

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

Učinki na kosti in ledvice pri odraslih

Učinki na ledvice

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

Spremljanje delovanja ledvic

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. za zdravljenje okužbe s HIV–1 se priporoča izračun očistka kreatinina pri vseh posameznikih.

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

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

Glejte tudi poglavje Sočasna uporaba drugih zdravil v nadaljevanju.

Obravnava ledvic pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1

Če je vrednost serumskega fosfata $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ali se očistek kreatinina zmanjša na < 50 ml/min, je pri vsakem bolniku, ki prejema zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d., treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Pri bolnikih z zmanjšanjem očistka kreatinina na < 50 ml/min ali z zmanjšanjem serumskega fosfata na $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l) je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d.. Enako velja tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

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

Učinki na kosti:

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

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

Z dizoproksiltenofoviratom so v randomiziranih nadzorovanih kliničnih preskušanjih v trajanju do 144 tednov pri bolnikih, okuženih z virusom HIV ali HBV, opazili zmanjšanja mineralne gostote kosti (MGK). Ta zmanjšanja MGK so se po prenehanju zdravljenja na splošno izboljšala.

V drugih študijah (prospektivne in presečne) so najbolj izrazito zmanjšanje MKG opazili pri bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom z okrepljenim zaviralcem proteaze. Na splošno je treba ob upoštevanju anomalij na kosteh, povezanih z dizoproksiltenofoviratom, in omejenih dolgoročnih podatkih o vplivu dizoproksiltenofovira na zdravje kosti in tveganje za zlom pri bolnikih z osteoporozo ali zlomi kosti v anamnezi, razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Učinki na kosti in ledvice pri pediatrični populaciji

Z dolgoročnimi učinki dizoproksiltenofovira na ledvice in kosti ledvice med zdravljenjem okužbe s HIV-1 v pediatrični populaciji so povezane negotovosti. Tudi reverzibilnosti toksičnosti za ledvice ni mogoče z gotovostjo določiti. Zato se priporoča multidisciplinarni pristop, s katerim se za vsakega posameznega bolnika ustrezno presodi o razmerju med koristmi in tveganji zdravljenja, sprejme odločitev glede ustreznega spremljanja med zdravljenjem (vključno z odločitvijo o prenehanju zdravljenja) ter razmisli o potrebi po dodatnem zdravljenju.

Učinki na ledvice:

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

Spremljanje delovanja ledvic

Ledvično funkcijo (očistek kreatinina in serumski fosfat) je treba pred uvedbo zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. za zdravljenje okužbe s HIV-1 ovrednotiti, nato pa jih je treba med uporabo spremljati kot pri odraslih osebah (glejte zgoraj).

Obravnava ledvic

Če je potrjena vrednost serumskega fosfata < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) pri katerem koli pediatričnem bolniku, ki dobiva zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d., je treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Ob odkritju nenormalnega delovanja ledvic ali sumu nanj se je treba posvetovati z nefrologom in razmisliti o prekinitvi uporabe zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. O prekinitvi uporabe zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Sočasna uporaba in tveganje toksičnosti za ledvice

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

Ledvična okvara

Uporabe zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. pri posameznikih z ledvično okvaro, starih manj kot 18 let, se ne priporoča (glejte poglavje 4.2). Zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. ni dovoljeno uvesti pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro, pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. razvije ledvična okvara, pa je treba uporabo prekiniti.

Učinki na kosti

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

Ob odkritju kostnih nenormalnosti ali sumu nanje med uporabo zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. pri katerem koli pediatričnem bolniku se je treba posvetovati z endokrinologom in/ali nefrologom.

Telesna masa in presnovni parametri

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

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti in utero

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba

upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

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

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih s HIV-1, ki se zdravijo z zdravilom Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. ali s katero koli drugo obliko protiretrovirusne terapije, lahko še vedno pride do oportunistične okužbe in drugih zapletov okužbe z virusom HIV. Takšne bolnike mora zato skrbno klinično spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s HIV s pridruženimi obolenji.

Osteonekroza

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

Sočasna uporaba drugih zdravil

Zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba z nefrotoksičnim zdravilom neizogibna, je treba tedensko nadzirati ledvično funkcijo.

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

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

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. se ne sme dajati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, dizoprosiltenofovirat, tenofoviralfenamid ali druge analoge citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.5). Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. se ne sme sočasno uporabljati z dipivoksiladefoviratom.

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

Sočasna uporaba dizoprosiltenofovira z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem poveča koncentracije tenofovira v plazmi, še

posebej, če se uporablja skupaj z režimom zdravljenja HIV, ki vključuje dizoprosiltenofovirat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat).

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

Sočasna uporaba dizoprosiltenofovira in didanozina:

Sočasna uporaba dizoprosiltenofovira in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Trojno zdravljenje z nukleozidom

Obstajajo poročila o visoki stopnji virološkega neuspeha in pojavu rezistence v zgodnji fazi, kadar se je dizoprosiltenofovirat kombiniral z lamivudinom in abakavirjem kakor tudi z lamivudinom in didanozinom kot režim zdravljenja enkrat na dan. Med lamivudinom in emtricitabinom obstaja velika strukturna podobnost in tudi podobnosti v farmakokinetiki in farmakodinamiki teh dveh zdravil. Zato je možno, da se bodo enake težave pojavile pri jemanju zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. s tretjim analogom nukleozidov.

Starostniki

Emtricitabina/dizoprosiltenofovira niso proučevali pri posameznikih, starejših od 65 let. Obstaja večja verjetnost, da je ledvična funkcija pri posameznikih, starejših od 65 let, zmanjšana, zato je pri dajanju zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. starejšim ljudem potrebna previdnost.

Laktoza

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. vsebuje laktozo monohidrat. Zato bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerak, 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.

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. vsebuje emtricitabin in dizoprosiltenofovirat, zato se pri uporabi zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. lahko pojavijo katerekoli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin. Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

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

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

Sočasna uporaba ni priporočljiva

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

Didanozin: Sočasna uporaba zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in preglednico 2).

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

Zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil. Nekateri primeri vključujejo aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interleukin-2, vendar pa niso omejeni nanje (glejte poglavje 4.4).

Druge interakcije

Interakcije med emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom ali njegovo(-imi) posamično(-imi) učinkovino(-ami) in drugimi zdravili so navedene v preglednici 2 spodaj (povečanje je označeno z znakom "↑", zmanjšanje z "↓", brez spremembe z "↔", dvakrat na dan z "dvakrat dnevno" in enkrat na dan pa z "enkrat dnevno"). 90-odstotni intervali zaupanja so prikazani v oklepajih, če so na voljo.

Preglednica 2: Interakcije med posamičnimi učinkovinami emtricitabina/dizoproksiltenofovirata in drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Protiretrovirusne učinkovine		
Zaviralci proteaz		
atazanavir/ritonavir/ dizoproksiltenofovirat (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno/245 mg enkrat dnevno)	atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 do ↑ 10) tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
darunavir/ritonavir/ dizoproksiltenofovirat (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno/245 mg enkrat dnevno)	darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
lopinavir/ritonavir/ dizoproksiltenofovirat (400 mg dvakrat dnevno/100 mg dvakrat dnevno/245 mg enkrat dnevno)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 do ↑ 66)	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)		
didanozin/dizoproksiltenofovirat	Sočasna uporaba dizoproksiltenofovira in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40-60 %.	Sočasna uporaba zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Povečana sistemska izpostavljenost didanozinu lahko poveča neželene učinke, povezane z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoproksiltenofovira in didanozina v odmerku 400 mg dnevno je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4, morda zaradi znotrajceličnih interakcij, ki so povečale količino fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Sočasna uporaba zmanjšanega odmerka didanozina (250 mg) in zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom je bilo v več preizkušenih kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 povezano s poročili o visoki stopnji virusne neodzivnosti.
didanozin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
lamivudin/dizoproksiltenofovirat	lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % do ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 do ↓ 12) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 do ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 do ↑ 108) C _{min} : n/i	Lamivudina in zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. se ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).
efavirenz/dizoproksiltenofovirat	efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 do ↑ 2) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 do ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 do ↑ 22) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB		
Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa B (HBV)		
dipivoksiladefovir/ dizoprosiltenofovirat	dipivoksiladefovir: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 do ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 do ↓ 0) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 do ↑ 6) C _{min} : n/i	Dipivoksiladefovirata in zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. se ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).
Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa C (HCV)		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno) ¹	ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 do ↑ 121) C _{max} : ↑ 68 % (↑ 54 do ↑ 84) C _{min} : ↑ 118 % (↑ 91 do ↑ 150) sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (↑ 34 do ↑ 49) atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % (↑ 45 do ↑ 84) ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % (↑ 27 do ↑ 64) emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % (↑ 37 do ↑ 58) C _{min} : ↑ 47 % (↑ 38 do ↑ 57)	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofoviratom, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno) ¹	ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 do ↓ 18) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 48 do ↓ 25) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovir at Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
	C _{min} : ↔ darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48 % (↑ 34 do ↑ 63) emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 do ↑ 59) C _{max} : ↑ 64 % (↑ 54 do ↑ 74) C _{min} : ↑ 59 % (↑ 49 do ↑ 70)	farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno.)	ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 do ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 do ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 do ↑ 24) sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 do ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 to ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 do ↑ 197)	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirju lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)	ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirju lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovir at Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
	GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 do ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (↑ 74 do ↑ 110)	(glejte poglavje 4.4).
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + dolutegravir (50 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 do ↑ 71) C _{max} : ↑ 61 % (↑ 51 do ↑ 72) C _{min} : ↑ 115 % (↑ 105 do ↑ 126)	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (↑ 37 do ↑ 49)	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in atazanavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovir at Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
(200 mg/245 mg enkrat dnevno)	velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 do ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 41 do ↑ 71) C_{min}: ↑ 301 % (↑ 257 do ↑ 350) atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % (↑ 20 do ↑ 61) ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % (↑ 15 do ↑ 44) emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (↑ 43 do ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (↑ 31 do ↑ 48)	dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 do ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46 do ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 do ↓ 11) C_{min}: ↔ darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 do ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 do ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 do ↑ 59)	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 do ↓ 22) C _{max} : ↓ 41 % (↓ 51 do ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % (↓ 41 do ↓ 17) C _{min} : ↑ 63 % (↑ 43 do ↑ 85) lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % (↑ 27 do ↑ 57) C _{min} : ↔	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in lopinavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi s sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + raltegravir (400 mg dvakrat dnevno) + emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21 % (↓ 58 do ↑ 48) emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovir at Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
	tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 do ↑ 45) C _{max} : ↑ 46 % (↑ 39 do ↑ 54) C _{min} : ↑ 70 % (↑ 61 do ↑ 79)	
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 do ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 do ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 do ↓ 48) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 do ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 do ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 do ↑ 143)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja/velpatasvirja in efavirenza se pričakuje zmanjšanje koncentracije velpatasvirja v plazmi. Sočasna uporaba sofosbuvirja/velpatasvirja z režimom zdravljenja z efavirenzom ni priporočena.
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/rilpivirin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir:	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko povzroči neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/dizoprosiltenofovir at Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
	AUC: ↑ 40 % (↑ 34 do ↑ 46) C _{max} : ↑ 44 % (↑ 33 do ↑ 55) C _{min} : ↑ 84 % (↑ 76 do ↑ 92)	
sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg enkrat dnevno) ³ + darunavir (800 mg enkrat dnevno) + ritonavir (100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % C _{min} : N/V GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/V velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C _{max} : ↑ 72 % C _{min} : ↑ 300 % darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34 % ritonavir: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 60 % C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39 % C _{max} : ↑ 48 % C _{min} : ↑ 47 %	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasnega dajanja dizoprosiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene učinke, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z motnjami delovanja ledvic. Varnost dizoprosiltenofovirata, uporabljenega s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom), ni bila dokazana. Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).
sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 do ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovir at Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔	
ribavirin/dizoproksiltenofovirat	ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 do ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11 do ↑ 1) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka ribavirina ni potrebna.
Protivirusna zdravila za zdravljenje virusa herpesa		
famciklovir/emtricitabin	famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 do ↑ 11) C _{min} : n/i emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 do ↑ 1) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka famciklovirja ni potrebna.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifampicin/dizoproksiltenofovirat	tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 do ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 do ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 do ↓ 9)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
norgestimat/etinilestradiol/dizoproksiltenofovirat	norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 do ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 do ↑ 24) C _{min} : n/i etinilestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 do ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 do ↑ 6)	Prilagoditev odmerka norgestimata/etinilestradiola ni potrebna.
IMUNOSUPRESIVI		
takrolimus/dizoproksiltenofovirat/emtricitabin	takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 do ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 do ↑ 9) C _{min} : n/i emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 do ↓ 5) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 do ↑ 27) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka takrolimusa ni potrebna.
NARKOTIČNI ANALGETIKI		

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
metadon/dizoprosiltenofovirat	metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 do ↑ 14) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka metadona ni potrebna.

n/i = ni izračuna

N/V = ni veljavno

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

² Prevladujoči presnovek sofosbuvirja v obtoku

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Pokazalo se je, da se emtricitabin in tenofovir izločata v materino mleko. Podatki o učinku emtricitabina in tenofovira na dojene novorojence/otroke so nezadostni. Zato se zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. med dojenjem ne sme uporabljati.

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Spodaj v preglednici 3 so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni neželeni učinki, ki so vsaj možno povezani z zdravljenjem z dizoprosiltenofoviratom in emtricitabinom pri bolnikih s HIV-1 na podlagi kliničnih študij in izkušenj po prihodu zdravila na tržišče. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je definirana kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) ali redki neželeni učinki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 3: Povzetek neželenih učinkov, povezanih z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom na podlagi izkušenj iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila

Pogostnost	Emtricitabin	Dizoprosiltenofovirat
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>		
Pogosto:	nevtropenija	
Občasno:	anemija ²	
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>		
Pogosto:	alergijska reakcija	
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>		
Zelo pogosto:		hipofosfatemija ¹
Pogosto:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Občasno:		hipokaliemija ¹
Redko:		laktacidoza
<i>Psihiatrične motnje:</i>		
Pogosto:	nespečnost, nenavadne sanje	
<i>Bolezni živčevja:</i>		
Zelo pogosto:	glavobol	omotičnost
Pogosto:	omotičnost	glavobol
<i>Bolezni prebavil:</i>		
Zelo pogosto:	driska, navzea	driska, bruhanje, navzea
Pogosto:	zvišana amilaza vključno z zvišano pankreasno amilazo, povišanje serumske lipaze, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija	bolečine v trebuhu, napenjanje, flatulenca
Občasno:		pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>		
Pogosto:	zvišana serumska aspartat-aminotransferaza (AST) in/ali zvišana serumska alanin-aminotransferaza (ALT), hiperbilirubinemija	povišane transaminaze
Redko:		hepatična steatoza, hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>		
Zelo pogosto:		izpuščaj
Pogosto:	vezikulobulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, izpuščaj, pruritus, urtikarija, sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) ²	
Občasno:	angioedem ³	
Redko:		angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>		
Zelo pogosto:	povišanje kreatin-kinaze	
Pogosto:		zmanjšanje mineralne gostote kosti
Občasno:		rabdomioliza ¹ , mišična oslabeledost ¹
Redko:		osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) ^{1,3} , miopatija ¹
<i>Bolezni sečil:</i>		
Občasno:		povišan kreatinin, proteinurija, proksimalna ledvična tubulopatija, vključujoč Fanconijev sindrom

Redko:		ledvična odpoved (akutna in kronična), akutna tubularna nekroza, nefritis (vključno z akutnim intersticijskim nefritisom) ³ , nefrogeni insipidusni diabetes
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>		
Zelo pogosto:		astenija
Pogosto:	bolečina, astenija	

¹ Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. Ne obravnava se kot vzročno povezan z dizoprosiltenofoviratom v odsotnosti tega stanja.

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

³ Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila, vendar ga v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih ali v kliničnih študijah emtricitabina pri otrocih s HIV ali v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah dizoprosiltenofovirata ali v podaljšanem programu dostopanja do dizoprosiltenofovirata niso opazili. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih emtricitabinu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah (n = 1 563) ali dizoprosiltenofoviratu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah in podaljšanem programu dostopanja (n = 7 319).

Opis izbranih neželenih učinkov

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

Laktacidoza: Ob uporabi dizoprosiltenofovirata samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o primerih laktacidoze. Pri bolnikih z dejavniki nagnjenosti, kot je dekompenzirana bolezen jeter, ali bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da inducirajo laktacidozo, obstaja večje tveganje, da med zdravljenjem z dizoprosiltenofoviratom doživijo hudo laktacidozo, vključno s smrtnimi izidi.

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

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

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

Pediatrična populacija

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

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

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

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

Druge posebne populacije

Posamezniki z ledvično okvaro:

Ker lahko dizoprosiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno nadziranje ledvične funkcije pri vseh odraslih z ledvično okvaro, ki prejemajo zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Uporabe zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka se ne priporoča pri posameznikih, starih manj kot 18 let, z ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Bolniki s hkratno okužbo HIV/HBV ali HCV: Neželeni učinki emtricitabina in dizoprosiltenofovira v študiji GS-01-934 pri omejenem številu bolnikov s HIV, ki so bili hkrati okuženi še s HBV (n=13) ali HCV (n=26), so bili podobni tistim, ki jih imajo bolniki, okuženi z virusom HIV brez hkratne okužbe. Vendar je pri teh bolnikih, kot pričakovano, pogostejši porast AST in ALT, kot pri bolnikih, okuženih samo z virusom HIV.

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

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

Protivirusna aktivnost *in vitro*

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

Rezistenca

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

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

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

Klinični podatki

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

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

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

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

* Bolniki, ki so prejeli emtricitabin, dizoprosiltenofovirat in efavirenz, so dobivali emtricitabin/dizoprosiltenofovirat in efavirenz od 96. do 144. tedna.

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

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

^a: Van Elterenov test

V randomizirani klinični študiji (M02-418) so 190 odraslih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnim zdravilom, enkrat dnevno zdravili z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom v

kombinaciji z lopinavirjem/ritonavirjem enkrat ali dvakrat na dan. V 48. tednu je 70 % bolnikov v režimu zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem enkrat na dan in 64 % bolnikov v režimu zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem dvakrat na dan izkazalo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml. Srednje spremembe števila celic CD4 so bile od izhodišča +185 celic/mm³ in +196 celic/mm³.

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

Pediatrična populacija

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

Zdravljenje okužbe s HIV-1 pri pediatrični populaciji

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

Klinična učinkovitost in varnost emtricitabin/dizoprosiltenofovira sta bili ugotovljeni v študijah, izvedenih z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom, ko se uporabljata kot edino zdravilo.

Študije z emtricitabinom

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

Študije z dizoprosiltenofoviratom

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

Pri bolnikih, ki so dobivali dizoprosiltenofovirat ali placebo, je bila ob izhodišču povprečna Z-vrednost MGK ledvene hrbtenice -1,004 oz. -0,809, in povprečna Z-vrednost MGK za celo telo -0,866 oz. -0,584. Povprečni spremembi v 48. tednu (konec dvojno slepe faze) sta bili -0,215 oz. -0,165 za Z-vrednost MGK ledvene hrbtenice in -0,254 oz. -0,179 za Z-vrednost MGK za celo telo za skupino z dizoprosiltenofoviratom in skupino s placebom. Povprečna stopnja povečanja MGK je bila manjša v skupini z dizoprosiltenofoviratom v primerjavi s skupino s placebom. V 48. tednu so imeli šest mladostnikov v skupini z dizoprosiltenofoviratom in en mladostnik v skupini s placebom pomembno zmanjšanje MGK ledvene hrbtenice (opredeljeno kot zmanjšanje > 4 %). Med 28 bolniki, ki so se 96 tednov zdravili z dizoprosiltenofoviratom, se je Z-vrednost MGK zmanjšala za -0,341 za ledveno hrbtenico in -0,458 za celo telo.

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bioekvivalenca ene filmsko obložene tablete emtricitabina/dizoprosiltenofovirata z eno 200 mg trdo kapsulo emtricitabina in eno 245 mg filmsko obloženo tableto dizoprosiltenofovirata je bila ugotovljena po zaužitju enkratnega odmerka pri zdravih osebah na tešče. Pri zdravih osebah se po peroralnem vnosu zdravila emtricitabin/dizoprosiltenofovirat emtricitabin in dizoprosiltenofovirat hitro absorbirata in dizoprosiltenofovirat se pretvori v tenofovir. Najvišje koncentracije emtricitabina in tenofovirja so opažene v serumu znotraj $0,5$ ure do $3,0$ ur po zaužitju na tešče. Jemanje emtricitabina/dizoprosiltenofovirata s hrano je povzročilo približno tričetrtturno zakasnitev pri doseganju maksimalne koncentracije tenofovirja ter povečanju AUC tenofovirja za približno 35% in C_{max} za približno 15% pri jemanju skupaj z obrokom, bogatim z maščobami ali lažjim obrokom, v primerjavi z jemanjem na tešče. Za optimalno absorpcijo tenofovirja se priporoča zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. jemati s hrano.

Porazdelitev

Po intravenskem odmerku je volumen porazdelitve emtricitabina znašal približno $1,4$ l/kg in volumen porazdelitve tenofovirja približno 800 ml/kg. Po peroralnem vnosu emtricitabina ali dizoprosiltenofovirata sta emtricitabin in tenofovir v telesu široko distribuirana. *In vitro* je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot 4% in je neodvisna od koncentracije v razponu med $0,02$ in 200 $\mu\text{g/ml}$. *In vitro* je bila vezava tenofovirja na plazemske proteine manjša od $0,7\%$ in na serumske proteine manjša od $7,2\%$ v koncentracijskem območju tenofovirja od $0,01$ do 25 $\mu\text{g/ml}$.

Biotransformacija

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

Izločanje

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

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

Starostniki

Farmakokinetične študije z emtricitabinom ali tenofovirjem (uporabljenim v obliki dizoprosiltenofovirata) niso bile izvedene pri starostnikih (nad 65 let).

Spol

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

Etnična pripadnost

Za emtricitabin ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na etnično pripadnost. Farmakokinetike tenofovirja (uporabljenega v obliki dizoprosiltenofovirata) niso posebej preučevali pri različnih etničnih skupinah.

Pediatrska populacija

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

Ledvična okvara

Na voljo je malo farmakokinetičnih podatkov za emtricitabin in tenofovir po sočasnem jemanju posameznih pripravkov ali v obliki fiksne kombinacije emtricitabina/dizoprosiltenofovirata pri bolnikih z ledvično okvaro. Farmakokinetične parametre so v glavnem določili po vzetju enkratnih odmerkov 200 mg emtricitabina ali 245 mg dizoprosiltenofovirata pri osebah, ki niso bile okužene s HIV, z različnimi stopnjami ledvične okvare. Stopnja ledvične okvare je bila določena glede na izhodiščno vrednost očistka kreatinina (Cl_{Cr}) (normalna ledvična funkcija je pri $Cl_{Cr} > 80$ ml/min; blaga ledvična okvara pri $Cl_{Cr} = 50-79$ ml/min; zmerna ledvična okvara pri $Cl_{Cr} = 30-49$ ml/min in huda ledvična okvara pri $Cl_{Cr} = 10-29$ ml/min).

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

koeficienta variacije) izpostavljenosti tenofovirju 2.185 (12 %) ng•h/ml se je le-ta pri osebah z blago ledvično okvaro zvišala na 3.064 (30 %) ng•h/ml, pri osebah z zmerno ledvično okvaro na 6.009 (42 %) ng•h/ml in na 15.985 (45 %) ng•h/ml pri osebah s hudo ledvično okvaro.

Pričakuje se, da se bo odmerjanje emtricitabina/dizoproksiltenofovirata v daljših časovnih intervalih za bolnike s HIV-1 z zmerno ledvično okvaro odražalo v višjih maksimalnih plazemskih koncentracijah in nižjih nivojih C_{min} v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo. Pri osebah s končno odpovedjo ledvic (*ESRD, end-stage renal disease*), ki so potrebovali hemodializo, se je med dializami izpostavljenost zdravilu znatno povešala v obdobju 72 ur na 53 (19 %) µg•h/ml emtricitabina in v obdobju 48 ur na 42.857 (29 %) ng•h/ml tenofovirja.

Izvedena je bila majhna klinična študija za ocenitev varnosti, protivirusne aktivnosti in farmakokinetike dizoproksiltenofovirata v kombinaciji z emtricitabinom pri bolnikih, okuženih z virusom HIV z ledvično okvaro. Podskupina bolnikov z izhodiščno vrednostjo očistka kreatinina med 50 in 60 ml/min, ki so ji zdravilo odmerjali enkrat dnevno, je imela 2-4-kratno povečanje izpostavljenosti tenofovirju in poslabšanje delovanja ledvic.

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

Jetrna okvara

Farmakokinetike emtricitabina/dizoproksiltenofovirata niso proučevali pri osebah z jetrno okvaro. Farmakokinetične lastnosti emtricitabina še niso bile proučevane na osebah, ki niso okužene s HBV virusom in z različnimi stopnjami jetrne insuficience. Na splošno so bile farmakokinetične lastnosti emtricitabina pri osebah, okuženih z virusom HBV, zelo podobne tistim pri zdravih osebah in bolnikih, okuženih z virusom HIV.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Študije genotoksičnosti so pokazale pozitivne rezultate pri *in vitro* testiranju celic mišjega limfoma, v enem od sevov, uporabljenem v Ames testu, so bili rezultati nezanesljivi, v testu nenačrtovane sinteze

DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) na primarnih podganjih hepatocitih pa so bili šibko pozitivni. Vendar pa je bil rezultat negativen pri *in vivo* testu na mikronukleusu mišjega kostnega mozga.

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

predgelirani škrob
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev stearilfumarat
stearinska kislina

Filmska obloga

hipromeloza 5 cP
titanov dioksid (E171)
makrogol
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke: 2 meseca

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

HDPE plastenka

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti

OPA/Al/PE+DES – aluminijška folija
Velikost pakiranj: 28 x 1 in 84 filmsko obloženih tablet

HDPE platenka

Platenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko za otroke varno zaporko z integriranim sušilnim sredstvom iz silikagela, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb.
Velikost pakiranj: 30 filmsko obloženih tablet (1 x 30) in 90 filmsko obloženih tablet (3 x 30)

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

Pretisni omoti

28 x 1 filmsko obložena tableta: EU/1/17/1182/001

84 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1182/003

HDPE platenka

30 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1182/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. april 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 6. januar 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenija

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Nemčija

V natisnjenem 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 pretisne omote in platenko****1. IME ZDRAVILA**

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

*emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum***2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (kar ustreza 300,7 mg dizoproksiltenofovirjevega sukcinata ali 136 mg tenofovirja).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Za pretisne omote:

28 x 1 filmsko obložena tableta

84 filmsko obloženih tablet

Za platenko:

30 filmsko obloženih tablet

90 (3 platenke po 30) filmsko obloženih tablet

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

Za platenko

Rok uporabnosti po prvem odprtju platenke: 2 meseca

Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisni omoti

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

HDPE platenka

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

Pretisni omoti

28 x 1 filmsko obložena tableta: EU/1/17/1182/001

84 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1182/003

HDPE platenka

30 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1182/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

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

PRETISNI OMOT/(OPA/Al/PE+DES – Al folija) – za neperforiran pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

PRETISNI OMOT/(OPA/Al/PE+DES – Al folija) – za perforiran pretisni omot za enkratni odmerek

1. IME ZDRAVILA

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. 200 mg/245 mg tablete

emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**SAMOLEPILNA ETIKETA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (kar ustreza 300,7 mg dizoproksiltenofovirijevega sukcinata ali 136 mg tenofovirja).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

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 OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke: 2 meseca

Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

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/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete *emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

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

1. Kaj je zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. in za kaj ga uporabljamo

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

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

Zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. lahko še vedno pride do okužbe ali drugih bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d.

Ne jemljite zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. če ste alergični na emtricitabin, tenofovir, dizoproksiltenofovira ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. jemljete za zdravljenje okužbe s HIV

- **Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. lahko vpliva na ledvice.** Pred in med zdravljenjem bo zdravnik morda naredil krvne preiskave, da bo preveril delovanje ledvic. Če ste kdaj prej imeli bolezen ledvic ali če so preiskave kazale na ledvične težave, o tem obvestite zdravnika. Zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. se ne sme dajati mladostnikom z obstoječimi ledvičnimi težavami. Če imate ledvične težave, vam zdravnik lahko svetuje, da zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. prenehate jemati ali, če ste že okuženi s HIV, da zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. uporabljate manj pogosto. Uporaba zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. ni priporočljiva, če imate hudo ledvično obolenje ali ste na dializi.

- **Posvetujte se z zdravnikom, če imate osteoporozo, zlom kosti v anamnezi ali težave s kostmi.**

Zaradi okvare celic ledvičnih tubulov se lahko pojavijo tudi **težave s kostmi** (ki se kažejo kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje ter včasih zlomi) (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*). Zdravnika obvestite, če imate kostne bolečine ali zlome.

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

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

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

Otroci in mladostniki

Zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. ne smejo uporabljati otroci, mlajši od 12 let.

Druga zdravila in zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d.

Zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. ne jemljite, če že jemljete druga zdravila, ki vsebujejo učinkovine zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. (emtricitabin in dizoprosiltenofovirat) ali druga protivirusna zdravila, ki vsebujejo alafenamidnofovirat, lamivudin ali dipivoksiladefovir.

Jemanje zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. z drugimi zdravili, ki lahko poškodujejo vaše ledvice: posebno pomembno je, da svojega zdravnika obvestite, če jemljete katero od sledečih zdravil:

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

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

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

Jemanje zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. z drugimi zdravili, ki vsebujejo didanozin (za zdravljenje okužbe z virusom HIV): jemanje zdravila

Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. z drugimi protivirusnimi zdravili, ki vsebujejo didanozin, lahko zviša nivoje didanozina v krvi in zmanjša število celic CD4. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat in didanozin, so redko poročali o vnetju trebušne slinavke in laktacidozi (zvišanju mlečne kisline v krvi), ki je včasih smrtna. Zdravnik bo skrbno pretehtal, če vas bo zdravil s kombinacijami tenofovirja in didanozina.

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

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. skupaj s hrano in pijačo

- Kadar je mogoče, je treba zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. jemati s hrano.

Nosečnost in dojenje

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

Če ste zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. 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/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. ne dojite.** To je zato, ker zdravilni učinkovini tega zdravila prehajata v materino mleko.
- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene 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/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. lahko povzroči omotičnost. Če se vam v času

zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. pojavlja omotičnost, **ne vozite avtomobila** in ne upravljajte z orodji ali stroji.

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. vsebuje natrij

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

3. Kako jemati zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d.

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

Priporočeni odmerek zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. je:

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

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

- **Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je priporočil zdravnik.** Tako boste zagotovili polno učinkovitost vašega zdravila in zmanjšali možnost razvoja odpornosti proti zdravljenju. Ne spreminjajte odmerka, razen če vam to naroči zdravnik.
- Zdravnik vam bo predpisal zdravilo Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Prosimo, preberite si navodila za uporabo drugih protiretrovirusnih zdravil.

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d., kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d., višji od priporočenega, se posvetujte z zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte pakiranje tablet, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

Če ste izpustili odmerek

Pomembno je, da ne izpustite nobenega odmerka zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d..

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

Če bruhate manj kot 1 uro po zaužitju zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d., vzemite še eno tableto. Še ene tablete vam ni treba vzeti, če ste bruhal več kot 1 uro po zaužitju zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d..

Ne prenehajte jemati zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d.

- Prenehanje zdravljenja lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja okužbe s HIV, ki vam ga je predpisal zdravnik.

→ **Zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d. ne prenehajte jemati, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom.**

- **Če ste okuženi s hepatitisom B**, je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka d.d., ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalim obolenjem jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo, saj lahko to povzroči poslabšanje hepatitisa, kar lahko ogrozi življenje.

→ **Nemudoma obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu potem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezujete z okužbo s hepatitisom B.

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

4. Možni neželeni učinki

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

Možni resni neželeni učinki:

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

→ **Če menite, da bi lahko imeli laktacidozo, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

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

→ **Če opazite te ali kakršne koli druge simptome vnetja ali okužbe, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

Možni neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki

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

- driska, bruhanje, občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- omotičnost, glavobol
- izpuščaj
- občutek oslabelosti

Preiskave lahko kažejo tudi:

- zmanjšanje količine fosfata v krvi
- povišanje kreatin-kinaze

Pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

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

Preiskave lahko kažejo tudi:

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

Občasni neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

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

Preiskave lahko kažejo tudi:

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

Redki neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

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

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

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

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je neznana.

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirana protiretrovirusna zdravila, kot je emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, se lahko razvije bolezen kosti, imenovana *osteonekroza* (odmrtnje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvavitve kosti). Dolgotrajno jemanje te vrste zdravil, jemanje kortikosteroidov, pitje alkohola, zelo šibek imunski sistem in prekomerna telesna masa so lahko nekateri od številnih dejavnikov tveganja za razvoj te bolezni. Znaki osteonekroze so:
 - okoreli sklepi
 - bolečine v sklepih (zlasti v kolku, kolenu in rami)
 - omejena gibljivost

→ Če opazite katerega od teh simptomov, obvestite zdravnika.

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

Drugi učinki pri otrocih

- Otroci, ki so dobivali emtricitabin, so imeli zelo pogosto spremembe obarvanosti kože,
 - vključno s temno obarvanimi kožnimi lisami.
- Otroci so imeli pogosto nizko število rdečih krvničk (anemijo).
 - To lahko povzroči utrujenost ali zasoplost otroka.

→ Če opazite katerega od teh simptomov, obvestite zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Pretisni omoti

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

HDPE platenka

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Rok uporabnosti po prvem odprtju platenke: 2 meseca

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d.

- Učinkovini sta emtricitabin in dizoproksiltenofovirat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje

200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (kar ustreza 300,7 mg dizoproksiltenofovirijevega sukcinata ali 136 mg tenofovirja).

- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: predgelirani škrob, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, natrijev stearilfumarat in stearinska kislina.

Filmska obloga: hipromeloza 5 cP, titanov dioksid (E171), makrogol in indigotin (E132). Glejte poglavje 2 "Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. vsebuje laktozo", "Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. vsebuje natrij".

Izgled zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. in vsebina pakiranja

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. filmsko obložene tablete (tableta) so modre, ovalne, bikonveksne; dimenzije: 20 mm x 10 mm.

Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. je na voljo v škatlah po 28 x 1 in 84 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih.

Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka d.d. je na voljo tudi v plastenkah po 30 tablet s polipropilensko za otroke varno zaporko, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb, z integriranim sušilnim sredstvom iz silikagela, ki pomaga zaščititi vaše tablete. Na voljo so naslednja pakiranja: škatle z 1 plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in z 90 (3 plastenke s 30) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Proizvajalec

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: +370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: +359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: +420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: +36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: +46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: +356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: +372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: +46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

Österreich

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
Kl.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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