

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (kar ustreza 300,7 mg dizoproksiltenofovirijevega 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/dizoproksiltenofovirat Krka filmsko obložene tablete so modre, ovalne, bikonveksne; dimenzije: 20 mm x 10 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1

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

Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka 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).

Zaščita pred izpostavitvijo (Pre-exposure prophylaxis - PrEP)

Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka je indicirano za zaščito pred izpostavitvijo, ob hkratnem upoštevanju varnega spolnega vedenja za zmanjšanje tveganja za spolno pridobljeno okužbo z virusom HIV-1 pri odraslih in mladostnikih z visokim tveganjem (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

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

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

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

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

Če v roku 1 ure od jemanja zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka pride do bruhanja, je potrebno vzeti drugo tableto. Če pride do bruhanja več kot 1 uro po jemanju zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka, 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/dizoproksiltenofovirat Krka se sme uporabljati samo pri posameznikih z očistkom kreatinina (CrCl) < 80 ml/min, če se oceni, da morebitne koristi odtehtajo morebitna tveganja. Glejte preglednico 1.

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje pri odraslih z ledvično okvaro

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

Pediatrični bolniki z ledvično okvaro

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

Jetrna okvara

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Peroralna uporaba. Priporočljivo je, da se zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka 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 učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

Splošna strategija za preprečevanje okužbe s HIV-1

Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat ni vedno učinkovito pri preprečevanju okužbe s HIV-1. Čas do začetka zaščite po uvedbi zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka ni znan.

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

Tveganje za rezistenco pri neodkriti okužbi s HIV-1

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

Samo zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka ne predstavlja popolnega režima za zdravljenje okužbe s HIV-1 in mutacije HIV-1, povezane z rezistenco, so se pojavile pri posameznikih z neodkrito okužbo s HIV-1, ki jemljejo zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka v monoterapiji.

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

Pomembnost adherence

Učinkovitost zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV-1 je v veliki meri odvisna od adherence, ki jo lahko preverimo z merljenjem koncentracije

učinkovin v krvi (glejte poglavje 5.1). Posamezniki, ki niso okuženi s HIV–1, potrebujejo svetovanje v pogostih intervalih za strogo upoštevanje priporočenega režima dnevnega odmerjanja zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka.

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.

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

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

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

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka pri bolnikih z okužbo s HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolniki z okužbo s HBV, ki prekinajo zdravljenje z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka, 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 prekinitev zdravljenja ni priporočena, saj poslabšanje hepatitisa po zdravljenju lahko povzroči jetrno dekompenzacijo.

Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost emtricitabina/dizoproksiltenofovirata nista bili ugotovljeni pri bolnikih s pomembno 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/dizoproksiltenofovirat Krka (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 dizoproksiltenofovirata so poročali o ledvični odpovedi, ledvični okvari, zvišanem kreatininu, hipofosfatemiji in proksimalni tubulopatiji (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje delovanja ledvic

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka za zdravljenje

okužbe s HIV-1 ali za uporabo za zaščito pred izpostavitvijo se priporoča izračun očistka kreatinina pri vseh posameznikih.

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

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

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

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

Če je vrednost serumskega fosfata < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ali se očistek kreatinina zmanjša na < 50 ml/min, je pri vsakem bolniku, ki prejema zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka, 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. 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 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 s podaljšanim intervalom med odmerki. Uporaba zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka se ne priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, ker ustreznega zmanjšanja odmerka ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Obravnava ledvic pri zaščiti pred izpostavitvijo:

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

Učinki na kosti

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

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

Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1

Z dizoprosiltenofoviratom 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 dizoprosiltenofoviratom z okrepljenim zaviralcem proteaze. Na splošno je treba ob upoštevanju anomalij na kosteh, povezanih z dizoprosiltenofoviratom, in omejenih dolgoročnih podatkih o vplivu dizoprosiltenofovira na zdravje kosti in tveganje za zlom pri bolnikih z osteoporozo ali zlomi kosti v anamnezi, razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Zaščita pred izpostavitvijo

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

Učinki na kosti in ledvice pri pediatrični populaciji

Z dolgoročnimi učinki dizoprosiltenofovira na ledvice in kosti med zdravljenjem okužbe s HIV-1 v pediatrični populaciji in dolgoročnimi učinki zdravila emtricitabin/dizoprosiltenofovirat na ledvice in kosti ob zaščiti pred izpostavitvijo pri neokuženih mladostnikih so povezane negotovosti (glejte poglavje 5.1). Tudi reverzibilnosti toksičnosti za ledvice po prenehanju zdravljenja HIV-1 z dizoprosiltenofoviratom ali po prekinitvi uporabe zdravila emtricitabine/dizoprosiltenofovirat za zaščito pred izpostavitvijo ni mogoče z gotovostjo določiti. Priporoča se multidisciplinarni pristop, s katerim se presodi o razmerju med koristmi in tveganji zdravljenja okužbe z virusom HIV-1 ali zaščite neokuženih mladostnikov pred izpostavitvijo z zdravilom emtricitabine/dizoprosiltenofovirat, in, sprejme odločitev glede ustreznega spremljanja med zdravljenjem (vključno z odločitvijo o prenehanju zdravljenja) ter razmisli o potrebi po dodatnem zdravljenju za vsakega posameznega bolnika.

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

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 za zdravljenje okužbe s HIV 1 ali zaščite pred izpostavitvijo, 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, 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. O prekinitvi uporabe zdravila Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat Krka 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/dizoproksiltenofovirat Krka pri posameznikih z ledvično okvaro, starih manj kot 18 let, se ne priporoča (glejte poglavje 4.2). Zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka ni dovoljeno uvesti pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro, pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka razvije ledvična okvara, pa je treba uporabo prekiniti.

Učinki na kosti

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

Ob odkritju kostnih nenormalnosti ali sumu nanje med uporabo zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka 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 sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Oportunistične okužbe

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

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

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

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

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

Varnost dizoproksiltenofovirata 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 dizoproksiltenofoviratom in okrepljenim zaviralcem proteaze HIV, je treba spremljati možne neželene učinke, povezane z dizoproksiltenofoviratom.

Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina

Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata 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 dizoproksiltenofovirat kombiniral z lamivudinom in abakavirjem kakor tudi z lamivudinom in didanozinom kot režim zdravljenja enkrat na dan. Med lamivudinom in emtricitabinom obstaja velika

strukturna podobnost in tudi podobnosti v farmakokinetiki in farmakodinamiki teh dveh zdravil. Zato je možno, da se bodo enake težave pojavile pri jemanju zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka s tretjim analogom nukleozidov.

Starostniki

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

Laktoza

Zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka 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/dizoproksiltenofovirat Krka vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, 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/dizoproksiltenofovirat Krka vsebuje emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, zato se pri uporabi zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka 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 dizoproksiltenofovirat vzeta sočasno ali vsak posamezno.

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

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka 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 se ne sme sočasno uporabljati z dipivoksiladefoviratom.

Didanozin

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

Druge interakcije

Interakcije med emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom ali njegovo(-imi) posamično(-imi) učinkovino(-ami) in drugimi zdravili so navedene v preglednici 2 spodaj (povečanje je označeno z znakom "↑", zmanjšanje z "↓", brez spremembe z "↔", dvakrat na dan z "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/dizoproksiltenofovira 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/dizoproksiltenofovir at Krka (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.	
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)		

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 (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
didanozin/dizoproksiltenofovirat	Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40-60 %.	Sočasna uporaba zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka 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 dizoproksiltenofovirata 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 zmanjšane odmerka didanozina (250 mg) in zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom je bilo v več preizkušeni 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 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.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB		
Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa B (HBV)		
dipivoksiladefovirat/dizoproksiltenofovirat	dipivoksiladefovirat: 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/dizoproksiltenofovirat Krka se ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).
Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa C (HCV)		

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 (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno) ¹	<p>ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 do ↑ 121) C_{max}: ↑ 68 % (↑ 54 do ↑ 84) C_{min}: ↑ 118 % (↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37 do ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38 do ↑ 57)</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofoviratom, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno) ¹	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 do ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>emtricitabin:</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{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 (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 do ↑ 59) C _{max} : ↑ 64 % (↑ 54 do ↑ 74) C _{min} : ↑ 59 % (↑ 49 do ↑ 70)	
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 tenofovirja 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} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ rilpivirin: 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 (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 (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
	C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 do ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (↑ 74 do ↑ 110)	
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 (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (↑ 37 do ↑ 49) velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 do ↑ 164) C _{max} : ↑ 55 % (↑ 41 do ↑ 71) C _{min} : ↑ 301 % (↑ 257 do ↑ 350) atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39 % (↑ 20 do ↑ 61) ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29 % (↑ 15 do ↑ 44)	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in atazanavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena. 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/dizoproksiltenofovir at Krka (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
	emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55 % (↑ 43 do ↑ 68) C _{min} : ↑ 39 % (↑ 31 do ↑ 48)	
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-331007 ² : 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).
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (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: ↔	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in lopinavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoproksiltenofovirata ob sočasni uporabi s sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.

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 (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
	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} : ↔	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/ dizoproksiltenofovirat (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} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 do ↑ 45) C _{max} : ↑ 46 % (↑ 39 do ↑ 54) C _{min} : ↑ 70 % (↑ 61 do ↑ 79)	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).
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)	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja/velpatasvirja in efavirenza se pričakuje zmanjšanje koncentracije velpatasvirja v plazmi. Sočasna uporaba sofosbuvirja/velpatasvirja z režimom zdravljenja z efavirenzom ni priporočena.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{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 (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
	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)	
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: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 do ↑ 46) C _{max} : ↑ 44 % (↑ 33 do ↑ 55) C _{min} : ↑ 84 % (↑ 76 do ↑ 92)	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg enkrat dnevno) ³ + darunavir (800 mg enkrat dnevno) + ritonavir (100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	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} : ↔	Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasnega dajanja dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene učinke, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z motnjami delovanja ledvic. Varnost dizoproksiltenofovirata, uporabljenega s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom), ni bila dokazana.

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 (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
	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 %	Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).
sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat (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: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
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)	Prilagoditev odmerka famciklovirja 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 (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
	C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 do ↑ 1) C _{min} : n/i	
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		
metadon/dizoproksiltenofovirat	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 dizoproksiltenofoviratom. Študije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zato se lahko pretehta možnost uporabe zdravila Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka med nosečnostjo, če je potrebno.

Dojenje

Pokazalo se je, da se emtricitabin in tenofovir izločata v materino mleko. Podatki o učinku emtricitabina in tenofovirja na dojene novorojence/otroke so nezadostni. Zato se zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka 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/dizoproksiltenofovirata za ljudi. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov emtricitabina ali dizoproksiltenofovirata na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Okužba s HIV-1

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

Zaščita pred izpostavitvijo

Za emtricitabin/dizoproksiltenofovirat niso bili ugotovljeni nobeni novi neželeni učinki v dveh randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah (iPrEx, Partners PrEP), v katerih je 2.830 odraslih, ki niso bili okuženi s HIV-1, prejelo zdravilo Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat enkrat na dan za zaščito pred izpostavitvijo. Bolnike so spremljali povprečno 71 oziroma 87 tednov. Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali v skupini, ki je prejela emtricitabin/dizoproksiltenofovirat v študiji iPrEx, je bil glavobol (1 %).

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 dizoproksiltenofoviratom 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 dizoproksiltenofoviratom na podlagi izkušenj iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila

Pogostnost	Emtricitabin	Dizoproksiltenofovirat
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>		
Pogosto:	nevtropenija	
Občasno:	anemija ²	
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>		

Pogosto:	alergijska reakcija	
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>		
Zelo pogosto:		hipofosfatemija ¹
Pogosto:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Občasno:		hipokaliemija ¹
Redko:		laktacidoza
<i>Psihiatrične motnje:</i>		
Pogosto:	nespečnost, nenavadne sanje	
<i>Bolezni živčevja:</i>		
Zelo pogosto:	glavobol	omotičnost
Pogosto:	omotičnost	glavobol
<i>Bolezni prebavil:</i>		
Zelo pogosto:	driska, navzea	driska, bruhanje, navzea
Pogosto:	zvišana amilaza vključno z zvišano pankreasno amilazo, povišanje serumske lipaze, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija	bolečine v trebuhu, napenjanje, flatulenca
Občasno:		pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>		
Pogosto:	zvišana serumska aspartat-aminotransferaza (AST) in/ali zvišana serumska alanin-aminotransferaza (ALT), hiperbilirubinemija	povišane transaminaze
Redko:		hepatična steatoza, hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>		
Zelo pogosto:		izpuščaj
Pogosto:	vezikulobulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, 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 nefritsom) 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 dizoproksiltenofoviratom 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 dizoproksiltenofovirata ali v podaljšanem programu dostopanja do dizoproksiltenofovirata niso opazili. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih emtricitabinu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah (n = 1 563) ali dizoproksiltenofoviratu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah in podaljšanem programu dostopanja (n = 7 319).

Opis izbranih neželenih učinkov

Ledvična okvara

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

Laktacidoza

Ob uporabi dizoprosiltenofovira 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 sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo 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 %) pogosteje pojavljala v kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih (glejte poglavje 4.8, *Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici*).

Ocena neželenih učinkov, povezanih z dizoprosiltenofoviratom, temelji na dveh randomiziranih preskušanjih (študiji GS-US-104-0321 in GS-US-104-0352) pri 184 pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1 (starih od 2 do < 18 let), ki so 48 tednov prejemali 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 (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. Dizoprosiltenofovirat 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 dizoprosiltenofovirata se je potrebno izogniti pri bolnikih s HIV-1, nosilci mutacije K65R. Poleg tega je substitucija K70E reverzne transkriptaze HIV-1, ki se razvije s tenofovirjem, povzročila zmanjšano občutljivost za abakavir, emtricitabin, lamivudin in tenofovir. HIV-1, ki je izražal tri ali več mutacij povezanih z analogom timidina (*TAM, thymidine-analogue associated mutations*), ki so vključevale ali M41L ali L210W mutacijo reverzne transkriptaze, je pokazal zmanjšano občutljivost za zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

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/dizoprosiltenofovirat/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 dizoprosiltenofoviratom 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/dizoprosiltenofovirat/efavirenz, in pri 21/29 (72 %) bolnikov v primerjalni skupini.

Zaščita pred izpostavitvijo in vivo

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

pri 2 od 2 oseb v skupini, ki je prejela emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, in pri 1 od 8 oseb v skupini, ki je prejela placebo.

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

Klinični podatki

Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1

V odprti, randomizirani klinični študiji (GS-01-934) so odrasli bolniki z okužbo HIV-1, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, prejeli režim zdravljenja z emtricitabinom, dizoproksiltenofoviratom in efavirenzom (n=255) enkrat na dan ali fiksno kombinacijo lamivudina in zidovudina dvakrat na dan in efavirenz enkrat na dan (n=254). Bolniki v skupini, ki je prejela emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, so prejeli emtricitabin/dizoproksiltenofovirat in efavirenz od 96. do 144. tedna. 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, dizoproksiltenofovirata in efavirenz 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, dizoproksiltenofovirat in efavirenz dajali bolnikom z okužbo HIV-1, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili

	GS-01-934 48-tedensko zdravljenje		GS-01-934 144-tedensko zdravljenje	
	Emtricitabin+ dizoproksiltenofovirat +efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtricitabin+ dizoproksiltenofovirat +efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz
HIV-1 RNA < 400 kopij/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
Vrednost p	0,002**		0,004**	
Razlika v % (95 % 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).

Zaščita pred izpostavitvijo

V študiji iPrEx (CO-US-104-0288) so ocenjevali emtricitabin/dizoprosiltenofovirat v primerjavi s placebom pri 2.499 moških (ali transspolnih ženskah), ki niso okuženi s HIV in imajo visoko tveganje za okužbo s HIV. Osebe so spremljali 4.237 človek-let. Značilnosti populacije v izhodišču so povzete v preglednici 5.

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

	Placebo (n = 1.248)	Emtricitabin/dizoprosiltenofovirat (n = 1.251)
Starost (leta), povprečje (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasa, N (%)		
Črnci/Afroameričani	97 (8)	117 (9)
Belci	208 (17)	223 (18)
Mešana/drugo	878 (70)	849 (68)
Azijci	65 (5)	62 (5)
Hispanška/latinskoameriška etnična pripadnost, N (%)	906 (73)	900 (72)
Dejavniki spolnega tveganja ob presejanju		
Število partnerjev v preteklih 12 tednih, povprečje (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI v preteklih 12 tednih, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI s partnerji s HIV+ (ali neznanim stanjem okužbe) v preteklih 6 mesecih, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Sodelovanje v transakcijskem spolnem odnosu v preteklih 6 mesecih, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partnerji z znano okužbo s HIV+ v zadnjih 6 mesecih, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreakcija sifilisa, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serumska okužba z virusom herpes simpleksa tipa 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Pozitivna prisotnost levkocita esteraza v urinu, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = nezaščiten receptivni analni spolni odnos

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

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

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

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

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

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

Podskupina	Zaznana učinkovina	Nezaznana učinkovina	Relativno zmanjšanje tveganja (2-stranski 95-odstotni IZ) ^a
HIV-pozitivne osebe	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
HIV-negativne kontrolne osebe	63 (44 %)	81 (56 %)	—

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

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

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

	Placebo (n = 1.584)	Dizoprosiltenofovir 245 mg (n = 1.584)	Emtricitabin/dizoprosiltenofovir (n = 1.579)
Starost (leta), mediana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Spol, N (%)			
Moški	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Ženski	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Ključne lastnosti parov, N (%) ali mediana (Q1, Q3)			
Zakonska zveza s partnerjem v študiji	1552 (98)	1.543 (97)	1.540 (98)
Število let življenja s partnerjem v študiji	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Število let zavedanja o neskladnosti	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

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

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

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

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

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

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

^a "Študijska skupina" = serokonverter HIV; "podskupina" = 100 naključno izbranih oseb iz vsake od skupin, ki so prejemale dizoprosiltenofovira 245 mg in ki prejemale emtricitabin/dizoprosiltenofovira. Samo vzorci študijske skupine ali podskupine od oseb, ki so bile randomizirano izbrane za prejemanje dizoprosiltenofovira 245 mg ali emtricitabin/dizoprosiltenofovira, so bili ocenjeni glede zaznane koncentracije tenofovirja v plazmi.

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

Pediatrična populacija

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

Zdravljenje okužbe s HIV-1 pri pediatrični populaciji

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

Klinična učinkovitost in varnost emtricitabin/dizoprosiltenofovira sta bili ugotovljeni v študijah, izvedenih z emtricitabinom in dizoprosiltenofovira, 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 dizoprosiltenofovira

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).

Zaščita pred izpostavitvijo pri pediatrični populaciji

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bioekvivalenca ene filmsko obložene tablete emtricitabina/dizoproksiltenofovirata z eno 200 mg trdo kapsulo emtricitabina in eno 245 mg filmsko obloženo tableto dizoproksiltenofovirata je bila ugotovljena po zaužitju enkratnega odmerka pri zdravih osebah na tešče. Pri zdravih osebah se po peroralnem vnosu zdravila emtricitabin/dizoproksiltenofovirat emtricitabin in dizoproksiltenofovirat hitro absorbirata in dizoproksiltenofovirat 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/dizoproksiltenofovirata 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/dizoproksiltenofovirat Krka 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 dizoproksiltenofovirata sta emtricitabin in tenofovir v telesu široko distribuirana. *In vitro* je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02 in 200 µg/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 µg/ml.

Biotransformacija

Presnova emtricitabina je omejena. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (približno 9 % odmerka) in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4 % odmerka). *In vitro* študije so pokazale, da niti dizoproksiltenofovirat niti tenofovir nista substrata za CYP450 encime. Niti emtricitabin niti tenofovir *in vitro* nista zavirala presnavljanja zdravil, ki se biotransformirajo s katero koli od pomembnejših izooblik glavnega humanega 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. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja emtricitabina približno 10 ur.

Tenofovir se primarno izloča 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 (uporabljenega v obliki dizoproksiltenofovirata) 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 dizoproksiltenofovirata) niso posebej preučevali pri različnih etničnih skupinah.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične študije z zdravilom emtricitabin/dizoproksiltenofovirat 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 pediatričnih bolnikih, ki so peroralno prejeli dnevne odmerke dizoproksiltenofovirata 245 mg ali 6,5 mg/kg telesne mase dizoproksiltenofovirata do največjega odmerka 245 mg, je bila podobna izpostavljenosti pri odraslih, ki so prejeli odmerke dizoproksiltenofovirata 245 mg enkrat dnevno. Farmakokinetične študije z dizoproksiltenofoviratom niso bile izvedene pri otrocih, mlajših od 2 let. Na splošno so farmakokinetične lastnosti emtricitabina pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih (v starosti od 4 mesece do 18 let) podobne tistim, ki so bile opažene pri odraslih.

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

Ledvična okvara

Na voljo je malo farmakokinetičnih podatkov za emtricitabin in tenofovir po sočasnem jemanju posameznih pripravkov ali v obliki fiksne kombinacije emtricitabina/dizoproksiltenofovirata pri bolnikih z ledvično okvaro. Farmakokinetične parametre so v glavnem določili po vzetju enkratnih odmerkov 200 mg emtricitabina ali 245 mg dizoproksiltenofovirata 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 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ se je le-ta pri bolnikih z blago ledvično okvaro zvišala na 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, pri osebah z zmerno ledvično okvaro na 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in na 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Pri osebah z normalno ledvično funkcijo s srednjo vrednostjo (% koeficienta variacije) izpostavljenosti tenofovirju 2.185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ se je le-ta pri osebah z blago ledvično okvaro zvišala na 3.064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, pri osebah z zmerno ledvično okvaro na 6.009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in na 15.985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pri osebah s hudo ledvično okvaro.

Pričakuje se, da se bo odmerjanje emtricitabina/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 povišala v obdobju 72 ur na 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabina in v obdobju 48 ur na 42.857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirja.

Izvedena je bila majhna klinična študija za ocenitev varnosti, protivirusne aktivnosti in farmakokinetike 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 – aluminijska folija

Velikost pakiranja: 28, 84 filmsko obloženih tablet in 28 x 1 filmsko obložena tableta.

HDPE plastenka

Plastenka 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 pakiranja: 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

EU/1/16/1151/001 - 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/16/1151/003 - 84 filmsko obloženih tablet

EU/1/16/1151/005 – 28 x 1 filmsko obložena tableta

HDPE platenka

EU/1/16/1151/002 - 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/16/1151/004 - 90 (3 x 30) filmsko obloženih tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. december 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 15. september 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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