

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (což odpovídá tenofoviri disoproxili succinas 300,7 mg nebo tenofovirum 136 mg).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. potahované tablety jsou modré, oválné, bikonvexní tablety, o rozměrech 20 mm x 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je v kombinované antiretrovirové terapii indikován k léčbě dospělých s infekcí HIV-1 (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Dospělí: Jedna tableta jednou denně.

Pro léčbu infekce HIV-1 jsou k dispozici samostatné přípravky obsahující emtricitabin a tenofovir-disoproxil pro případ, že bude nutné přerušení léčby nebo úprava dávkování jedné ze složek přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Údaje o těchto léčivých přípravcích najdete v příslušných souhrnech údajů pro tyto přípravky.

Jestliže se vynechá jedna dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má se co nejdříve užít přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a vrátit se k normálnímu dávkovacímu režimu. Jestliže se vynechá dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, a je téměř čas pro užití další dávky, vynechaná dávka se nemá užít, ale je třeba se vrátit k obvyklému dávkovacímu režimu.

Jestliže se objeví do 1 hodiny po užití přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. zvracení, je třeba užít další tabletu. Jestliže se zvracení objeví po více než 1 hodině po užití přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., další dávka se užít nemá.

Zvláštní populace

Starší populace: Není potřeba žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin: Emtricitabin a tenofovir jsou eliminovány renální exkrecí a expozice emtricitabinu a tenofoviru je vyšší u jedinců s renální dysfunkcí (viz body 4.4 a 5.2). U jedinců s clearance kreatininu (CrCl) < 80 ml/min se přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. má používat pouze v případě, že potenciální přínos převažuje možné riziko. Viz Tabulka 1.

Tabulka 1: Doporučené dávkování u jedinců s poruchou funkce ledvin

	Léčba infekce HIV-1
Lehká porucha funkce ledvin (CrCl 50-80 ml/min)	Omezené množství údajů z klinických studií podporuje podávání dávky emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu jednou denně (viz bod 4.4).
Středně těžká porucha funkce ledvin (CrCl 30-49 ml/min)	Na základě modelů farmakokinetických údajů s jednorázovou dávkou emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu u jedinců, kteří nejsou infikováni HIV s různým stupněm poruch funkce ledvin, se doporučuje podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. každých 48 hodin (viz bod 4.4).
Těžká porucha funkce ledvin (CrCl <30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti	Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se nedoporučuje, protože odpovídající redukce dávky nelze dosáhnout pomocí kombinované tablety.

Porucha funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání. Preferováno je užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. společně s jídlem.

Tablety přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je možné rozpustit v přibližně 100 ml vody, pomerančového nebo hroznového džusu a ihned užít.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Přenos HIV: Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu HIV v souladu s národními doporučeními.

Pacienti s HIV-1 obsahujícím mutací

Pacienti s HIV-1 obsahujícím mutací K65R, kteří již byli léčeni antiretroviroty, nemají přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. užívat (viz bod 5.1).

Pacienti infikováni virem hepatitidy B nebo C

U pacientů infikovaných HIV-1 s chronickou hepatitidou B nebo Ca, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a případně i fatálních jaterních nežádoucích účinků. Lékaři mají vzít v úvahu současné pokyny pro léčbu HIV infekce u pacientů souběžně infikovaných virem hepatitidy B (HBV) nebo hepatitidy C (HCV).

V případě souběžné antivirové terapie hepatitidy B nebo C si přečtěte také příslušné souhrny údajů o přípravcích pro tyto léčivé přípravky. Přečtěte si také bod *Použití s ledipasvirem a sofosbuvirem* níže.

Tenofovir (disoproxil) je indikován k léčbě HBV a emtricitabin prokázal účinnost proti HBV ve farmakodynamických studiích, ale bezpečnost a účinnost emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu nebyla specificky stanovena u pacientů s chronickou infekcí HBV.

Přerušení léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. může být u pacientů infikovaných HBV spojeno se závažnou akutní exacerbací hepatitidy. Pacienti infikovaní HBV, kteří přeruší léčbu přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., musí být pozorně klinicky i laboratorně sledováni po dobu alespoň několika měsíců po ukončení léčby. Pokud je to vhodné, je možné obnovit léčbu hepatitidy B. U pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se přerušení léčby nedoporučuje, protože exacerbace hepatitidy po ukončení léčby může vést k dekompenzaci jater.

Onemocnění jater

Bezpečnost a účinnost emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu nebyla stanovena u pacientů s významnou poruchou jater. Farmakokinetika tenofoviru byla studována u pacientů s poruchou funkce jater a úprava dávkování není nutná. Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě minimálního jaterního metabolismu emtricitabinu a jeho vylučování ledvinami je nepravděpodobné, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla nutná úprava dávkování přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (viz body 4.2 a 5.2).

U pacientů infikovaných HIV-1 s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater a tyto pacienty je třeba sledovat obvyklým způsobem. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo vysazení léčby.

Účinky na funkci ledvin

Emtricitabin a tenofovir jsou vylučovány primárně ledvinami kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece. V souvislosti s používáním tenofovir-disoproxilu byly hlášeny selhání ledvin, poruchy funkce ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu) (viz bod 4.8).

Před začátkem léčby infekce HIV-1 přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se doporučuje provést výpočet clearance kreatininu u všech osob.

U osob bez renálních rizikových faktorů se doporučuje sledovat funkci ledvin (clearance kreatininu a hladina sérových fosfátů) po dvou až čtyřech týdnech užívání, po třech měsících užívání a každé tři až šest měsíců.

U osob s rizikem onemocnění ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.

Přečtěte si také část Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky níže.

Je-li u pacientů užívajících přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hladina sérových fosfátů $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) nebo je-li clearance kreatininu snížena na < 50 ml/min, má se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). U pacientů, u kterých clearance kreatininu klesla pod 50 ml/min nebo hladina sérových fosfátů klesla $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), se má také zvážet přerušení léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Přerušení léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se má také zvážet v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

Renální bezpečnost emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu byla u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) studována pouze ve velmi omezené míře. U pacientů infikovaných HIV-1 s clearance kreatininu mezi 30-49 ml/min se doporučuje upravit interval mezi dávkami (viz bod 4.2). Omezené množství údajů z klinických studií naznačuje, že prodloužený interval mezi dávkami není optimální a může mít za následek zvýšenou toxicitu a možnou neadekvátní odpověď. V další malé klinické studii podskupina pacientů s clearance kreatininu mezi 50 a 60 ml/min, kteří užívali tenofovir-disoproxil v kombinaci s emtricitabinem každých 24 hodin, měli 2-4krát vyšší expozici tenofoviru a zhoršení funkce ledvin (viz bod 5.2). Proto je potřeba v případě užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min pečlivě vyhodnotit přínosy a rizika léčby a je nutné pozorně sledovat funkci ledvin. Dále je nutné pozorně sledovat klinickou odpověď na léčbu u pacientů užívajících přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. v prodloužených intervalech mezi dávkami. Užívání

přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientů, kteří vyžadují hemodialýzu, protože odpovídající redukce dávky nelze dosáhnout pomocí kombinované tablety (viz body 4.2 a 5.2).

Účinky na kosti

Kostní abnormality (občas přispívající ke vzniku fraktur) mohou být spojeny s proximální renální tubulopatií (viz bod 4.8). Existuje-li podezření na kostní abnormality, má být zajištěna příslušná konzultace.

V kontrolované klinické studii trvající 144 týdnů, která srovnávala tenofovir-disoproxil se stavudinem v kombinaci s lamivudinem a efavirenzem, byl u pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky pozorován malý pokles denzity kostních minerálů (*bone mineral density*, BMD) v celkovém proximálním femuru a v páteři u obou léčených skupin. Ve 144. týdnu byly pokles BMD v páteři a změny kostních biomarkerů ve srovnání s výchozími hodnotami významně vyšší ve skupině léčené tenofovir-disoproxilem. Pokles BMD v celkovém proximálním femuru byl významně vyšší v této skupině do 96. týdne. Nicméně zvýšené riziko vzniku fraktur nebo známky vzniku klinicky významných kostních abnormalit se v průběhu 144 týdnů neprojevovaly.

V jiných studiích (prospektivní a průřezové) bylo nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v rámci léčebného režimu obsahujícího potencovaný inhibitor proteázy. U pacientů s osteoporózou, kteří mají vyšší riziko vzniku fraktur, mají být zváženy jiné dostupné léčebné režimy.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování hladin lipidů a glukózy v krvi je třeba dodržovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktémie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo trvalé. Tyto nálezy mají být zváženy u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Oportunní infekce

U pacientů infikovaných HIV-1, kterým je podáván přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nebo kteří podstupují jinou antiretrovirovou terapii, se mohou i nadále vyvíjet oportunní infekce nebo mohou nastat jiné komplikace HIV infekce. Proto mají být pod klinickým dohledem

lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s nemocemi souvisejícími s HIV.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků (viz bod 4.5). Je-li souběžné užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a nefrotoxických látek nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden.

U pacientů infikovaných HIV-1 užívajících tenofovir-disoproxil a s rizikovým faktorem pro renální dysfunkci byly po zahájení léčby vysokými dávkami nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) nebo kombinací více NSAID pozorovány případy akutního renálního selhání. Pokud je přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. podáván současně s NSAID, je nutné odpovídajícím způsobem sledovat funkci ledvin.

U pacientů infikovaných HIV-1 léčených tenofovir-disoproxilem v kombinaci s ritonavirem nebo kobicistatem potencujícími inhibitory proteázy bylo hlášeno vyšší riziko poruchy funkce ledvin.

U těchto pacientů je nutné pečlivé sledování funkce ledvin (viz bod 4.5). U pacientů infikovaných HIV-1 s renálními rizikovými faktory má být souběžné podávání tenofovir-disoproxilu s potencovaným inhibitorem proteázy pečlivě vyhodnoceno.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nemá být podáván současně s jinými léčivými přípravky, které obsahují emtricitabin, tenofovir-disoproxil, tenofovir-alafenamid nebo jiná cytidinová analoga, jako je lamivudin (viz bod 4.5). Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nemá být podáván současně s adefovir-dipivoxylem.

Použití s ledipasvirem a sofosbuvirem

Bylo prokázáno, že současné podávání tenofovir-disoproxilu a ledipasviru/sofosbuviru má za následek zvýšení plazmatických koncentrací tenofoviru, zejména pokud se používá současně s režimem léčby infekce HIV obsahující tenofovir-disoproxil a přípravek optimalizující farmakokinetiku (ritonavir nebo kobicistat).

Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku nebyla stanovena. Je třeba zvážit možné přínosy a rizika související se současným podáváním, zejména u pacientů se zvýšeným rizikem dysfunkce ledvin. Pacienti užívající ledipasvir/sofosbuvir a současně tenofovir-disoproxil v kombinaci s potencovaným inhibitorem HIV proteázy mají být sledováni z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s tenofovir-disoproxilem.

Souběžné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu:

Souběžné podávání se nedoporučuje, neboť má za následek 40-60% zvýšení systémové expozice didanosinu, která může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu (viz bod 4.5). Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální.

Souběžné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s výrazným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxilem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací.

Terapie trojkombinací nukleosidů

Existují údaje o vysoké míře virologického selhání a o výskytu rezistence, obojí v časném stadiu, když byl tenofovir-disoproxil podáván u pacientů infikovaných HIV-1 současně s lamivudinem a abakavirem, stejně jako s lamivudinem a didanosinem v dávkovacím režimu jednou denně.

Lamivudin a emtricitabin si jsou strukturálně velmi podobné a farmakokinetika a farmakodynamika těchto dvou látek je rovněž podobná. Proto mohou být při podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir

disoproxil Krka d.d. s třetím nukleosidovým analogem pozorovány stejné problémy.

Starší populace

Emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyl zkoumán u osob starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u osob starších 65 let pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. starším osobám.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají proto tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k obsahu emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu se mohou jakékoliv interakce, které byly zjištěny u těchto látek jednotlivě, vyskytnout i u kombinace emtricitabin/tenofovir. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Ustálená farmakokinetika emtricitabinu a tenofoviru nebyla ovlivněna při souběžném podávání emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu oproti jejich samostatnému podávání.

In vitro studie a klinické farmakokinetické studie interakcí ukázaly, že jsou málo pravděpodobné interakce emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu s jinými léčivými přípravky zprostředkované CYP450.

Současné podávání se nedoporučuje

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nemá být podáván současně s jinými léčivými přípravky, které obsahují emtricitabin nebo tenofovir-disoproxil, tenofovir-alafenamid nebo jiná cytidinová analoga, jako je lamivudin (viz bod 4.4). Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se nemá současně podávat s adefovir-dipivoxylem.

Didanosin: Současné podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4 a Tabulka 2).

Léčivé přípravky eliminované ledvinami: Emtricitabin a tenofovir jsou primárně eliminovány ledvinami. Současné podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s léčivými přípravky, které snižují funkci ledvin nebo u kterých dochází ke kompetici o aktivní tubulární sekreci (např. cidofovir), může proto zvyšovat sérové koncentrace emtricitabinu, tenofoviru a/nebo současně podávaných léčivých přípravků.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoických léčivých přípravků. Některé příklady zahrnují aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir nebo interleukin-2, nejsou však omezeny jen na tyto léčivé přípravky (viz bod 4.4).

Další interakce

Interakce mezi emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem nebo jeho jednotlivými složkami a jinými léčivými přípravky jsou uvedeny v Tabulce 2 níže (nárůst je označen „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“, dvakrát denně „b.i.d.“ a jednou denně „q.d.“). Jsou-li k dispozici, jsou v závorkách uvedeny 90% intervaly spolehlivosti.

Tabulka 2: Interakce mezi jednotlivými složkami emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
ANTIINFECTIVA		
Antiretrovirotika		
Inhibitory proteázy		

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Atazanavir /ritonavir/tenofovir-disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 až ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 až ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 až ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Darunavir/ritonavir/tenofovir-disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Lopinavir/ritonavir/tenofovir-disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 až ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 až ↑ 66)	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru by mohla potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
NRTI		

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Didanosin/tenofovir-disoproxil	Současné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu má za následek 40-60 % zvýšení systémové expozice didanosinu, která může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu. Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální. Současné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s výrazným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávané s tenofovir-disoproxilem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby HIV-1 infekce.	Současné podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Didanosin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	
Lamivudin/tenofovir-disoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % až ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 až ↓ 12) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 až ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 až ↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudin a přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se nemají podávat současně (viz bod 4.4).
Efavirenz/tenofovir-disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 až ↑ 2) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 až ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 až ↑ 22) C _{min} : NC	Není nutná žádná úprava dávkování efavirenzu.
ANTIINFECTIVA		
Antivirotika k léčbě hepatitidy B (HBV)		

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Adefovir-dipivoxyl/tenofovir-disoproxil	Adefovir-dipivoxyl: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 až ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 až ↓ 0) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 až ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 až ↑ 6) C _{min} : NC	Adefovir-dipivoxyl a přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se nemají podávat současně (viz bod 4.4).
Antivirotika k léčbě hepatitidy C (HCV)		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 až ↑ 121) C _{max} : ↑ 68 % (↑ 54 až ↑ 84) C _{min} : ↑ 118 % (↑ 91 až ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (↑ 34 až ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % (↑ 45 až ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % (↑ 27 až ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % (↑ 37 až ↑ 58) C _{min} : ↑ 47 % (↑ 38 až ↑ 57)	Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, ledipasviru/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, má být tato kombinace podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 až ↓ 18) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 48 až ↓ 25) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔	Zvýšené koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, ledipasviru/sofosbuviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48 % (↑ 34 až ↑ 63) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 až ↑ 59) C _{max} : ↑ 64 % (↑ 54 až ↑ 74) C _{min} : ↑ 59 % (↑ 49 až ↑ 70)	s ledipasvirem/sofosbuvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, má být tato kombinace podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 až ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 až ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 až ↑ 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 až ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 až ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 až ↑ 197)	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin:	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 až ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (↑ 74 až ↑ 110)	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 až ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 až ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 až ↑ 45) C _{min} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování.
Ribavirin/tenofovir-disoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 až ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11 až ↑ 1) C _{min} : NC	Není nutná žádná úprava dávkování ribavirinu.
Antivirotika proti herpetickým virům		
Famciklovir/emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 až ↑ 11) C _{min} : NC Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 až ↑ 1) C _{min} : NC	Není nutná žádná úprava dávkování famcikloviru.
Antimykobakteriální přípravky		
Rifampicin/tenofovir-disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 až ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 až ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 až ↓ 9)	Není nutná žádná úprava dávkování.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Norgestimát/ethinylestradiol/tenofovir-disoproxil	Norgestimát: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 až ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 až ↑ 24) C _{min} : NC Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 až ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 až ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 až ↑ 6)	Není nutná žádná úprava dávkování norgestimátu/ethinylestradiolu.
IMUNOSUPRESIVA		
Takrolimus/tenofovir-disoproxil/emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 až ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 až ↑ 9) C _{min} : NC Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 až ↓ 5) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 až ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 až ↑ 27) C _{min} : NC	Není nutná žádná úprava dávkování takrolimu.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon/tenofovir-disoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 až ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 až ↑ 14) C _{min} : NC	Není nutná žádná úprava dávkování methadonu.

NC = nevypočtené

¹ Údaje získané ze současného podávání s ledipasvirem/sofosbuvirem. Střídavé podávání (po 12 hodinách) poskytlo podobné výsledky.

² Hlavní cirkulující metabolit sofosbuviru.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300-1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu spojené s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem. Studie na zvířatech s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Proto podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. během těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Bylo prokázáno, že se emtricitabin a tenofovir vylučují do lidského mateřského mléka. Informace o účincích emtricitabinu a tenofoviru na novorozence/děti jsou nedostatečné. Proto se přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. během kojení nemá podávat.

Jako obecné pravidlo se doporučuje, aby ženy infikované HIV za žádných okolností nekojily své děti, aby nedošlo k přenosu HIV na kojence.

Fertilita

O účincích přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxilu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Jedinci mají být informováni o tom, že při léčbě jak emtricitabinem, tak tenofovir-disoproxilem byly zaznamenány stavy závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v otevřené randomizované klinické studii (GS-01-934, viz bod 5.1), které možná nebo pravděpodobně souvisejí s emtricitabinem a/nebo tenofovir-disoproxilem, byly nauzea (12 %) a průjem (7 %). Bezpečnostní profil emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu v této studii byl konzistentní s předchozími zkušenostmi s těmito látkami, když každá z nich byla podávána s jinými antiretrovirovými léky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení na trh s pacienty, kteří byli infikováni HIV-1, které pravděpodobně souvisejí s léčbou tenofovir-disoproxil a emtricitabinem, jsou uvedeny v Tabulce 3 dále, v rozdělení podle orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) nebo vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabulka 3: Tabulkový přehled nežádoucích účinků spojovaných s tenofovir-disoproxil a emtricitabinem na základě zkušeností z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh

Četnost	Emtricitabin	Tenofovir-disoproxil
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>		
Časté:	neutropenie	
Méně časté:	anemie ²	
<i>Poruchy imunitního systému:</i>		
Časté:	alergické reakce	
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>		
Velmi časté:		hypofosfatemie ¹
Časté:	hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie	
Méně časté:		hypokalemie ¹
Vzácné:		laktátová acidóza
<i>Psychiatrické poruchy:</i>		
Časté:	insomnie, abnormální sny	
<i>Poruchy nervového systému:</i>		
Velmi časté:	bolest hlavy	závratě
Časté:	závratě	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>		
Velmi časté:	průjem, nauzea	průjem, zvracení, nauzea
Časté:	zvýšená hladina amylázy včetně zvýšené hladiny pankreatické amylázy, zvýšená hladina sérové lipázy, zvracení, bolest břicha, dyspepsie	bolest břicha, břišní distenze, flatulence
Méně časté:		pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>		

Četnost	Emtricitabin	Tenofovir-disoproxil
Časté:	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy v séru (AST) a/nebo zvýšená hladina alaninaminotransferázy v séru (ALT), hyperbilirubinemie	zvýšení hladin aminotransferáz
Vzácné:		jaterní steatóza, hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň:</i>		
Velmi časté:		vyrážka
Časté:	vezikulo-bulózní vyrážka, pustulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, vyrážka, svědění, kopřivka, změna barvy kůže (zvýšená pigmentace) ²	
Méně časté:	angioedém ³	
Vzácné:		angioedém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň:</i>		
Velmi časté:	zvýšená kreatinkináza	
Méně časté:		rhabdomyolýza ¹ , svalová slabost ¹
Vzácné:		osteomalacie (projevující se jako bolest kostí a občas přispívající ke vzniku fraktur) ^{1,3} , myopatie ¹
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>		
Méně časté:		zvýšení hladiny kreatininu, proteinurie, proximální renální tubulopatie včetně Fanconiho syndromu
Vzácné:		selhání ledvin (akutní a chronické), akutní tubulární nekróza, nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy) ³ , nefrogenní diabetes insipidus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>		
Velmi časté:		astenie
Časté:	bolest, astenie	

¹ Tento nežádoucí účinek může vzniknout jako následek proximální renální tubulopatie. Pokud toto onemocnění není přítomno, není považován za kauzálně související s podáváním tenofovir-disoproxilu.

² Při podávání emtricitabinu dětským pacientům byla častá anémie a velmi častá změna barvy kůže (zvýšená pigmentace).

³ Tento nežádoucí účinek byl identifikován po uvedení na trh, avšak v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích u dospělých nebo klinických studiích s emtricitabinem u dětských pacientů s infekcí HIV nebo v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích s tenofovir-disoproxilem nebo programu s rozšířeným přístupem k tenofovir-disoproxilu pozorován nebyl. Kategorie četnosti byla odhadnuta podle statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů, kteří užívali emtricitabin v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (n = 1 563) nebo tenofovir-disoproxil v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích a s rozšířeným přístupem k tenofovir-disoproxilu (n = 7 319).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy funkce ledvin: Protože přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. může způsobit poškození ledvin, doporučuje se sledování funkce ledvin (viz bod 4.4). Proximální renální tubulopatie se obecně vyřešila nebo zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxilem. U některých pacientů, kteří byli infikováni HIV-1, se však clearance kreatininu úplně nevyřešila i přes přerušení léčby tenofovir-disoproxilem. Pacienti s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími

renálními rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo pacienti léčení současně nefrotoxickými léky) mají zvýšené riziko neúplného obnovení funkce ledvin i přes ukončení léčby tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.4).

Interakce s didanosinem: Souběžné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu se nedoporučuje, protože má za následek 40-60% zvýšení systémové expozice didanosinu, která může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu (viz bod 4.5). Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální.

Metabolické parametry: Během antiretrovirové léčby se mohou zvyšovat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace: Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza: Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. této populaci se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Další zvláštní populace

Osoby s poruchou funkce ledvin: Protože tenofovir-disoproxil může být nefrotoxický, u všech jedinců s poruchou funkce ledvin, kteří byli léčení přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., se doporučuje pečlivé sledování funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacienti souběžně infikovaní HIV/HBV nebo HCV: Nežádoucí účinky na emtricitabin a tenofovir-disoproxil u omezeného počtu pacientů infikovaných HIV ve studii GS-01-934 se souběžnou infekcí HBV (n=13) nebo HCV (n=26) byly podobné jako reakce pozorované u pacientů infikovaných HIV bez souběžné infekce. Podle očekávání se zvýšené AST a ALT objevují u těchto pacientů častěji než obecně u HIV infikované populace.

Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby: U pacientů infikovaných HBV se po přerušení léčby objevily klinické i laboratorní příznaky hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u těchto osob sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby zahájena standardní podpurná léčba.

Až 30 % dávky emtricitabinu a přibližně 10 % dávky tenofoviru může být odstraněno hemodialýzou. Není známo, zda mohou být emtricitabin nebo tenofovir odstraněny peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace. ATC kód: J05AR03

Mechanismus účinku

Emtricitabin je nukleosidový analog cytidinu. Tenofovir-disoproxil je *in vivo* konvertován na tenofovir, nukleosidový monofosfátový (nukleotidový) analog adenosin-monofosfátu. Jak emtricitabin tak tenofovir mají specifický účinek na lidský virus imunodeficiency (HIV-1 a HIV-2) a virus hepatitidy B.

Emtricitabin a tenofovir jsou fosforylovány buněčnými enzymy na emtricitabin-trifosfát a tenofovir-difosfát. Studie *in vitro* ukázaly, že jak emtricitabin tak tenofovir mohou být plně fosforylovány, jsou-li společně sloučeny v buňkách. Emtricitabin-trifosfát a tenofovir-difosfát kompetitivně inhibují reverzní transkriptázu HIV-1, což vede k ukončení DNA řetězce.

Jak emtricitabin-trifosfát tak tenofovir-difosfát jsou slabými inhibitory savčí DNA polymerázy a *in vitro* ani *in vivo* nebyly zaznamenány žádné toxické účinky na mitochondrie.

Antivirová aktivita *in vitro*

Při kombinaci emtricitabinu a tenofoviru *in vitro* byla pozorována synergická antivirová aktivita. Aditivní až synergický účinek byl pozorován v kombinovaných studiích s inhibitory proteázy a s nukleosidovými a nenukleosidovými analogovými inhibitory HIV reverzní transkriptázy.

Rezistence

In vitro: Rezistence byla pozorována *in vitro* a u některých pacientů infikovaných HIV-1 byla způsobena vznikem mutace M184V/I s emtricitabinem nebo mutací K65R s tenofovirem. Viry rezistentní k emtricitabinu s mutací M184V/I byly zkříženě rezistentní k lamivudinu, ale uchovaly si citlivost na didanosin, stavudin, tenofovir a zidovudin. Mutace K65R může být také selektována abakavirem nebo didanosinem a vede ke snížené citlivosti na tyto látky a lamivudin, emtricitabin a tenofovir. Pacienti s HIV-1 obsahujícím mutaci K65R, kteří již byli léčeni antiretrovirotiky, nemají užívat tenofovir-disoproxil. Navíc byla tenofovirem u reverzní transkriptázy HIV-1 selektována substituce K70E, která vede ke snížené citlivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin a tenofovir. HIV-1, který exprimoval tři nebo více mutací spojených s thymidinovými analogy (*thymidine analogue associated mutations*, TAMs), které zahrnovaly mutaci reverzní transkriptázy buď M41L nebo L210W, vykazovali sníženou citlivost na terapii tenofovir-disoproxilem.

Léčba HIV-1 in vivo: V otevřené randomizované klinické studii (GS-01-934) u pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky byla provedena analýza genotypů na plazmatických izolátech HIV-1 všech pacientů s potvrzenou HIV RNA > 400 kopií/ml ve 48., 96. nebo 144. týdnu nebo při předčasném přerušení studijní léčby. Ve 144. týdnu byly nálezy následující:

- Mutace M184V/I se vyvinula u 2/19 (10,5 %) izolátů analyzovaných u pacientů ve skupině emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu/efavirenzu a u 10/29 (34,5 %) izolátů analyzovaných u pacientů ve skupině lamivudinu/zidovudinu/efavirenzu (p-hodnota < 0,05, Fisherův exaktní test porovnávající všechny pacienty ze skupiny emtricitabinu+tenofovir-disoproxilu se všemi ze skupiny lamivudinu/zidovudinu).
- Žádný analyzovaný virus neobsahoval mutaci K65R nebo K70E.
- Genotypová rezistence k efavirenzu, převážně mutace K103N, se vyvinula ve viru u 13/19 (68 %) pacientů ve skupině emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu/efavirenzu a ve viru u 21/29 (72 %) pacientů v komparativní skupině.

Klinické údaje

V otevřené randomizované klinické studii (GS-01-934) užívali pacienti infikovaní HIV-1 a dosud neléčení antiretrovirotiky buď emtricitabin, tenofovir-disoproxil a efavirenz v dávkovacím režimu jednou denně (n=255), nebo pevně stanovenou dávku lamivudinu a zidovudinu dvakrát denně a efavirenzu jednou denně (n=254). Pacientům ve skupině emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu byl podáván od 96. do 144. týdne emtricitabin/tenofovir-disoproxil a efavirenz. Randomizované skupiny měly podobné výchozí hodnoty mediánu plazmatické HIV-1 RNA (5,02 a 5,00 log₁₀ kopií/ml) a počtu buněk CD4 (233 a 241 buněk/mm³). Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie bylo

dosažení a udržení potvrzených koncentrací HIV-1 RNA < 400 kopií/ml po dobu 48 týdnů. Analýzy sekundární účinnosti po dobu 144 týdnů zahrnovaly část pacientů s koncentracemi HIV-1 RNA < 400 nebo < 50 kopií/ml a změny v počtu buněk CD4 v porovnání s výchozí hodnotou.

Ve 48. týdnu údaje týkající se primárního cílového parametru ukázaly, že kombinace emtricitabinu, tenofovir-disoproxil a efavirenzu vykazuje lepší antivirovou účinnost ve srovnání s kombinací pevně stanovených dávek lamivudinu a zidovudinu s efavirenzem, jak je uvedené v Tabulce 4. Údaje týkající se sekundárního cílového parametru ze 144. týdne jsou rovněž uvedeny v Tabulce 4.

Tabulka 4: Údaje účinnosti ve 48. a 144. týdnu, získané ze studie GS-01-934, ve které pacienti s infekcí HIV-1 dosud neléčení antiretrovirotky užívali emtricitabin, tenofovir-disoproxil a efavirenz

	GS-01-934 Léčba po dobu 48 týdnů		GS-01-934 Léčba po dobu 144 týdnů	
	Emtricitabin+ tenofovir- disoproxil+ efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtricitabin+ tenofovir- disoproxil+ efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz
HIV-1 RNA < 400 kopií/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p-hodnota	0,002**		0,004**	
rozdíl v % (95%CI)	11 % (4 % až 19 %)		13 % (4 % až 22 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (TLOVR)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
p-hodnota	0,021**		0,082**	
rozdíl v % (95%CI)	9 % (2 % až 17 %)		8 % (-1 % až 17 %)	
Průměrná změna v počtu buněk CD4 v porovnání s výchozí hodnotou (buněk/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-hodnota	0,002 ^a		0,089 ^a	
Rozdíl (95%CI)	32 (9 až 55)		41 (4 až 79)	

* Pacientům užívajícím emtricitabin, tenofovir-disoproxil a efavirenz byl od 96. do 144. týdne podávány kombinace emtricitabin/tenofovir-disoproxil a efavirenz.

** p-hodnota na základě testu Cochran-Mantel-Haenszel stratifikovaná pro výchozí hodnotu počtu buněk CD4

TLOVR=Time to Loss of Virologic Response (doba do ztráty virologické odpovědi)

a: Van Elterenův test

V randomizované klinické studii (M02-418) byl 190 dospělým dosud neléčeným antiretrovirotky podáván jednou denně emtricitabin a tenofovir-disoproxil v kombinaci s lopinavirem/ ritonavirem podáváním jednou nebo dvakrát denně. Ve 48. týdnu bylo u 70 % a 64 % pacientů prokázáno < 50 kopií/ml HIV-1 RNA u režimů s jednou nebo dvakrát denně podáváním lopinavirem/ritonavirem. Průměrné změny v počtu buněk CD4 ve srovnání s výchozí hodnotou byly +185 buněk/mm³, resp. +196 buněk/mm³.

Omezené klinické zkušenosti u pacientů se souběžnou HIV a HBV infekcí naznačují, že léčba emtricitabinem nebo tenofovir-disoproxilem v kombinované antiretrovirové terapii ke kontrole HIV infekce vede k redukci HBV DNA (redukce o 3 log₁₀, resp. 4 až 5 log₁₀) (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost emtricitabinu/tenofovir-disoproxil u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě infekce HIV-1 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bioekvivalent jedné potahované tablety emtricitabinu/tenofovir-disoproxil s jednou tvrdou tobolkou obsahující 200 mg emtricitabinu a jednou potahovou tabletou obsahující 245 mg tenofovir-disoproxil byl stanoven po podání jednorázové dávky zdravým jedincům nalačno. Po perorálním podání emtricitabinu/tenofovir-disoproxil zdravým jedincům jsou emtricitabin a tenofovir-disoproxil rychle absorbovány a tenofovir-disoproxil je konvertován na tenofovir. Maximální koncentrace emtricitabinu a tenofoviru jsou pozorovány v séru během 0,5 až 3,0 h po podání nalačno. Podání emtricitabinu/tenofovir-disoproxil s jídlem vede ke zpoždění v dosažení maximálních koncentrací tenofoviru přibližně o tři čtvrtě hodiny a ke vzestupu AUC tenofoviru přibližně o 35 % a přibližně o 15 % u C_{max} je-li podán s velmi tučným nebo lehkým jídlem, ve srovnání s podáním nalačno. Za účelem optimalizace absorpce tenofoviru se doporučuje, aby byl přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. užíván s jídlem.

Distribuce

Objem distribuce po intravenózním podání byl u emtricitabinu přibližně 1,4 l/kg a u tenofoviru přibližně 800 ml/kg. Po perorálním podání emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxil jsou emtricitabin a tenofovir distribuovány po celém lidském organismu. Vazba emtricitabinu na lidské proteiny plazmy byla *in vitro* < 4 % a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí od 0,02 do 200 µg/ml. V rozmezí koncentrace tenofoviru od 0,01 do 25 µg/ml byla *in vitro* vazba proteinu tenofoviru na protein plazmy menší než 0,7 % a na protein séra menší než 7,2 %.

Biotransformace

Metabolismus emtricitabinu je omezený. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci poloviny thiolu, přičemž vzniká 3'-sulfoxid diastereoisomer (přibližně 9 % dávky), a konjugaci s kyselinou glukuronovou, přičemž vzniká 2'-O-glukuronid (přibližně 4 % dávky). Studie *in vitro* prokázaly, že ani tenofovir-disoproxil, ani tenofovir nejsou substráty pro enzymy CYP450. Ani emtricitabin a ani tenofovir neinhiboval *in vitro* metabolismus léku zprostředkovaný jakýmkoliv hlavními lidskými CYP450 izoformami, účastníky se biotransformace léku. Emtricitabin rovněž neinhiboval uridin-5'-difosfoglukuronyl transferázu, enzym zodpovídající za glukuronidaci.

Eliminace

Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami, přičemž celá dávka se objeví částečně v moči (přibližně 86 %) a částečně ve stolici (přibližně 14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři metabolity. Průměrná systémová clearance emtricitabinu byla 307 ml/min. Po perorálním podání je poločas eliminace emtricitabinu přibližně 10 hodin.

Tenofovir je primárně vylučován ledvinami jak filtrací, tak také aktivním tubulárním transportním systémem. Po intravenózním podání se močí vylučuje přibližně 70-80 % dávky v nezměněném stavu. Průměrná zjevná clearance tenofoviru byla přibližně 307 ml/min. Renální clearance byla odhadnuta přibližně na 210 ml/min, což je více než míra glomerulární filtrace. To naznačuje, že aktivní tubulární sekrece je důležitou součástí eliminace tenofoviru. Po perorálním podání je poločas eliminace tenofoviru přibližně 12 až 18 hodin.

Starší populace

Farmakokinetické studie s emtricitabinem či tenofovirem nebyly prováděny u starších lidí (ve věku nad 65 let).

Pohlaví

Farmakokinetiky emtricitabinu a tenofoviru jsou podobné jak u pacientů, tak u pacientek.

Etnikum

U emtricitabinu nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu etnického původu. Farmakokinetika tenofoviru nebyla specificky studována u různých etnických skupin.

Pediatrická populace

Farmakokinetické studie s emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem nebyly prováděny u dětí a dospívajících (ve věku do 18 let). Ustálená farmakokinetika tenofoviru byla hodnocena u 8 dospívajících pacientů infikovaných HIV-1 (ve věku 12 až < 18 let) s tělesnou hmotností ≥ 35 kg a u 23 dětí infikovaných HIV-1 ve věku 2 až < 12 let. Expozice tenofoviru u pediatrických pacientů

užívajících perorálně denní dávky 245 mg tenofovir-disoproxil nebo tenofovir-disoproxil v dávce 6,5 mg/kg tělesné hmotnosti v maximální dávce až 245 mg byla podobná jako expozice u dospělých pacientů užívajících jednou denně dávku 245 mg tenofovir-disoproxil. Farmakokinetické studie s tenofovir-disoproxilem nebyly prováděny u dětí mladších než 2 roky. Obecně je farmakokinetika emtricitabinu u kojenců, dětí a dospívajících (ve věku od 4 měsíců do 18 let) podobná jako u dospělých.

Porucha funkce ledvin

Pro emtricitabin a tenofovir po souběžném podání samostatných přípravků nebo formou kombinace emtricitabin/tenofovir-disoproxil existují u pacientů s poruchou funkce ledvin pouze omezené farmakokinetické údaje. Farmakokinetické parametry byly převážně stanoveny po podání jednorázových dávek 200 mg emtricitabinu nebo 245 mg tenofovir-disoproxil u jedincům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruch funkce ledvin. Stupeň poruchy funkce ledvin byl definován podle výchozí clearance kreatininu (CrCl) (normální funkce ledvin je při CrCl > 80 ml/min; lehká porucha funkce je při CrCl = 50-79 ml/min; středně těžká porucha funkce při CrCl = 30-49 ml/min a těžká porucha funkce při CrCl = 10-29 ml/min).

Průměrná hodnota (koeficient odchylky v %) expozice emtricitabinu 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců s normální funkcí ledvin, je zvýšena na 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců s lehkou poruchou, na 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců se středně těžkou poruchou a na 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin. Průměrná hodnota (koeficient odchylky v %) expozice tenofoviru 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců s normální funkcí ledvin, je zvýšena na 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců s lehkou poruchou, na 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců se středně těžkou poruchou a na 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin.

Očekává se, že prodloužený interval mezi dávkami emtricitabinu/tenofovir-disoproxil u pacientů infikovaných HIV-1 se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měl vést k vyšší vrcholové plazmatické koncentraci a nižší hodnotě C_{\min} ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

U jedinců v terminálním stádiu onemocnění ledvin (*end-stage renal disease*, ESRD), kteří potřebují hemodialýzu, se podstatně zvýšila mezi dialýzami léková expozice během 72 hodin na 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabinu, a během 48 hodin na 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofoviru.

U HIV infikovaných pacientů s poruchou funkce ledvin byla provedena malá klinická studie hodnotící bezpečnost, antivirovou aktivitu a farmakokinetiku tenofovir-disoproxil v kombinaci s emtricitabinem. Podskupina pacientů s výchozí clearance kreatininu mezi 50 a 60 ml/min, užívajících jednu dávku denně, měla 2-4krát vyšší expozici tenofoviru a zhoršení funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika emtricitabinu/tenofovir-disoproxil nebyla studována u jedinců s poruchou funkce jater.

Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u neinfikovaných HBV jedinců s různým stupněm jaterní insuficience. Obecně řečeno byla farmakokinetika emtricitabinu u infikovaných HBV jedinců podobná jako farmakokinetika u zdravých jedinců a u infikovaných HIV jedinců.

Jedincům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruchy funkce jater hodnocené podle Child-Pugh-Turcottovy (CPT) klasifikace byla podána jednorázová dávka 245 mg tenofovir-disoproxil.

Farmakokinetika tenofoviru nebyla u jedinců s poruchou funkce jater podstatněji změněna, což nasvědčuje tomu, že u těchto jedinců není nutná úprava dávkování. Průměrné hodnoty (koeficient odchylky v %) C_{\max} a $\text{AUC}_{0-\infty}$ tenofoviru u zdravých jedinců byly 223 (34,8 %) ng/ml , resp. 2 050 (50,8 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ v porovnání s 289 (46,0 %) ng/ml a 2 310 (43,5 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater a 305 (24,8 %) ng/ml a 2 740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců s těžkou poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Emtricitabin: Neklinické údaje o emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Tenofovir-disoproxil: Neklinické farmakologické studie bezpečnosti s tenofovir-disoproxilem neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Údaje ze studií toxicity po opakovaném podávání

u potkanů, psů a opic po expozici vyšší nebo rovné klinické expozici, které jsou významné pro klinické použití, zahrnují změny na ledvinách a kostech a pokles koncentrace fosfátů v séru. Kostní toxicita byla diagnostikována jako osteomalacie (opice) a snížená hustota kostních minerálů (*bone mineral density*, BMD) (potkani a psi). Kostní toxicita u mladých dospělých potkanů a psů se vyskytovala při ≥ 5 násobných expozicích u pediatrických nebo dospělých jedinců. Kostní toxicita se vyskytovala u mladých infikovaných opic při velmi vysokých expozicích po subkutánním podání (≥ 40 násobná expozice u pacientů). Poznatky ze studií s potkany a opicemi naznačily, že v závislosti na podávané látce dochází k poklesu intestinální absorpce fosfátu s možnou sekundární redukcí BMD. Studie genotoxicity ukázaly pozitivní výsledky v *in vitro* testu u myšího lymfomu, neprůkazné výsledky v jednom z kmenů použitých v Amesově testu a slabě pozitivní výsledky v testu neplánované syntézy DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) s primárními potkaními hepatocyty. Výsledky však byly negativní v *in vivo* mikronukleárním testu v kostní dřeni myši. Studie kancerogenity po perorálním podání u potkanů a myši ukázaly jen nízký výskyt duodenálních tumorů v případě velmi vysoké dávky u myši. Není pravděpodobné, že by tyto tumory byly významné pro člověka. Studie reprodukční toxicity s potkany a králíky neprokázaly vliv na páření, fertilitu, březost nebo na parametry plodu. Ve studii perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxil snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při maternálně toxických dávkách.

Kombinace emtricitabinu a tenofovir-disoproxil: Ve studiích genotoxicity a studiích po opakovaném podávání s použitím kombinace těchto dvou složek, trvajících jeden měsíc nebo kratších, nebyla ve srovnání se studiemi s jednotlivými složkami nalezena exacerbace toxikologických účinků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý škrob
Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulóza
Natrium-stearyl-fumarát
Kyselina stearová

Potahová vrstva

Hypromelosa 2910/5 (5cP)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 1 měsíc.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

HDPE lahvička

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry

OPA/Al/PE+DES - Al blistry.

Velikosti balení: 28 a 84 potahovaných tablet.

HDPE lahvička

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem s integrovaným silikagelovým vysoušečem.

Velikosti balení: 30 potahovaných tablet (1x30) a 90 potahovaných tablet (3x30).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Blistry

28 potahovaných tablet: EU/1/17/1182/001

84 potahovaných tablet: EU/1/17/1182/003

Lahvička

30 potahovaných tablet: EU/1/17/1182/002

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.duben 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) má zajistit, aby všichni lékaři, kteří budou předepisovat/používat přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u dospělých pacientů obdrželi edukační balíček pro lékaře obsahující souhrn údajů o přípravku a příslušné edukační brožury, jak je uvedeno níže:

- Edukační brožura ohledně funkce ledvin při infekci HIV

Edukační brožura ohledně funkce ledvin při infekci HIV má obsahovat následující klíčová sdělení:

- že existuje zvýšené riziko onemocnění ledvin u pacientů infikovaných HIV související s přípravky obsahujícími tenofovir-disoproxil, jako je přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- že přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se má používat u pacientů s poruchou funkce ledvin pouze v případě, že potenciální přínos léčby převažuje její možné riziko
- že se přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků. Pokud se přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. používá s nefrotoxickými léčivými přípravky, má se pozorně sledovat funkce ledvin podle doporučeného plánu
- že u pacientů má být před zahájením léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vyšetřena funkce ledvin
- důležitost pravidelného sledování funkce ledvin během léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- doporučený plán sledování funkce ledvin s ohledem na přítomnost nebo chybění dalších rizikových faktorů poruchy funkce ledvin
- návod na použití posuvného pravítka k výpočtu clearance kreatininu

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA/pro blistry a lahvičku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg potahované tablety

Emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (což odpovídá tenofoviri disoproxili succinas 300,7 mg nebo tenofovirum 136 mg).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také monohydrát laktosy.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

pro blistry:

28 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

pro lahvičku:

30 potahovaných tablet

90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

pro lahvičku

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 1 měsíc.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

pro blistry:

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

pro lahvičku:

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

pro blistr:

28 potahovaných tablet: EU/1/17/1182/001

84 potahovaných tablet: EU/1/17/1182/003

pro lahvičku:

30 potahovaných tablet: EU/1/17/1182/002

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (OPA/AI/PE+DES–AI FÓLIE)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg potahované tablety

Emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg potahované tablety

Emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (což odpovídá tenofoviri disoproxili succinas 300,7 mg nebo tenofovirum 136 mg).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také monohydrát laktosy.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 1 měsíc.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg potahované tablety

Emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by ji ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. užívat
3. Jak se přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a k čemu se používá

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje dvě léčivé látky, *emtricitabin* a *tenofovir-disoproxil*. Obě tyto léčivé látky patří do skupiny *antiretrovirových* léčiv, která se používají při léčbě HIV infekce. Emtricitabin je *nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy* a tenofovir je *nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy*. Avšak obě látky jsou obecně známy jako NRTI (*nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors*) a účinkují zásahem do normální činnosti enzymu (reverzní transkriptázy) který je nezbytný k tomu, aby se virus mohl rozmnožovat.

- **Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se používá k léčbě infekce virem lidské nedostatečnosti (HIV-1)** u dospělých ve věku 18 let a starších.
- Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. má být vždy užíván v kombinaci s jinými léčivy k léčbě infekce HIV.
- Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. může být podáván místo emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu, které jsou ve stejné dávce užívány samostatně.

Osoby, které jsou HIV pozitivní, mohou stále šířit infekci HIV, i když užívají tento přípravek, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

Tento přípravek neléčí HIV infekci. I při užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. užívat

Neužívejte přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., jestliže jste alergický(á) na emtricitabin, tenofovir, tenofovir-disoproxil-sukcinát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

→ **Je-li tomu tak ve Vašem případě, ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. k léčbě infekce HIV:

- **Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. může ovlivňovat ledviny.** Před léčbou a během léčby Vám může lékař nechat udělat krevní testy, aby vyhodnotil funkci ledvin. Informujte svého lékaře, zda jste prodělal(a) onemocnění ledvin nebo zda Vaše testy ukazovaly na onemocnění ledvin. Pokud máte problémy s ledvinami, může Vám lékař doporučit, abyste přestal(a) užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., nebo pokud již máte HIV, abyste užíval(a) přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. méně často. Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se nedoporučuje užívat, jestliže máte těžké onemocnění ledvin nebo jste na hemodialýze.

Kostní poruchy (vedoucí někdy ke zlomeninám) se mohou objevit také z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).

- **Informujte svého lékaře, prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění, včetně hepatitidy (zánětu jater).** Pacienti s nákazou HIV, kteří trpí rovněž jaterním onemocněním (včetně chronické hepatitidy B nebo C), kteří jsou léčeni antiretrovirovými, mají vyšší riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže trpíte hepatitidou B nebo C, Váš lékař pečlivě zváží nejlepší léčebný režim pro Vás.
- Před zahájením užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je třeba **vědět, zda jste infikován(a) virem hepatitidy B (HBV).** Jestliže máte infekci HBV, hrozí Vám vážné riziko vzniku problémů s játry poté, co přestanete přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. užívat, bez ohledu na to, zda jste nebo nejste nakažen HIV. Je velmi důležité neukončovat léčbu přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem: viz bod 3, *Nepřestávejte užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.*
- **Informujte svého lékaře, jste-li starší 65 let.** Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nebyl studován u pacientů starších 65 let.
- **Informujte svého lékaře, pokud nesnášíte laktosu** (viz bod „Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje laktosu“ níže).

Děti a dospívající

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. není určen k použití u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Neužívejte přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., jestliže již užíváte jiná léčiva obsahující složky přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin a tenofovir-disoproxil) nebo jiná antivirová léčiva, která obsahují tenofovir-alafenamid, lamivudin nebo adefovir-dipivoxyl.

Užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s jinými léčivy, která mohou poškodit ledviny: je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud některá z těchto léčiv užíváte. Jedná se o následující léčiva:

- aminoglykosidy (užívané k léčbě bakteriální infekce)
- amfotericin B (užívaný k léčbě plísňové infekce)
- foskarnet (užívaný k léčbě virové infekce)
- ganciklovir (užívaný k léčbě virové infekce)

- pentamidin (užívaný k léčbě infekcí)
- vankomycin (užívaný k léčbě bakteriální infekce)
- interleukin-2 (užívaný k léčbě zhoubných nádorů)
- cidofovir (užívaný k léčbě virové infekce)
- nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID, užívaná k léčbě bolestí kostí nebo svalů)

Pokud k léčbě HIV užíváte jiné antivirotický lék zvaný potencovaný inhibitor HIV proteázy, lékař může provést krevní testy, aby pozorně sledovat funkci ledvin.

Rovněž je důležité informovat svého lékaře, jestliže užíváte ledipasvir/sofosbuvir k léčbě infekce hepatitidy C.

Užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s jinými léčivými obsahujícími didanosin (užívaný k léčbě infekce HIV): Užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s jinými antivirovými léčivými, která obsahují didanosin, může zvýšit hladinu didanosinu v krvi a snížit počet buněk CD4. Ve vzácných případech byly při souběžném užívání léčiv obsahujících tenofovir-disoproxil a didanosin hlášeny zánět slinivky břišní a laktátová acidóza (nadbytek kyseliny mléčné v krvi), které někdy vedou k úmrtí. Váš lékař pečlivě zváží, jestli Vás bude léčit kombinací tenofoviru a didanosinu.

→ **Informujte svého lékaře** o tom, že takovéto léčivé přípravky užíváte. Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s jídlem a pitím

- Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se má užívat spolu s jídlem, pokud je to možné.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ačkoli existují omezené klinické údaje o užívání emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu těhotnými ženami, není obvykle používán, pokud to není naprosto nezbytné.
- Jste-li žena, která by mohla v průběhu léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. otěhotnět, musíte používat účinnou antikoncepci, aby nedošlo k otěhotnění.
- Pokud otěhotníte nebo těhotenství plánujete, poraďte se se svým lékařem o možných přínosech a rizicích terapie přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pro Vás a pro Vaše dítě.

Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

- **V průběhu léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nekojte,** protože léčivé látky obsažené v tomto léčivu jsou přenášeny do mateřského mléka.
- Jste-li žena infikovaná HIV, doporučuje se nekojit, aby nedošlo k přenosu viru mateřským mlékem na kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. může být příčinou závratí. Pocítíte-li při užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. závratě, **neříd'te dopravní prostředek** ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje laktosu

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. užívá

- **Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.** Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je:

- **Dospělí:** jedna tableta denně. Pokud je to možné, má být přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. užíván společně s jídlem.

Pokud máte obtíže při polykání, můžete tabletu pomocí lžičky rozdrtit. Poté prášek rozmíchejte v přibližně 100 ml (polovině skleničky) vody, pomerančového nebo hroznového džusu a ihned vypijte.

- **Vždy užívejte dávku doporučenou svým lékařem.** Tím zajistíte plnou účinnost přípravku a omezíte riziko vzniku odolnosti (rezistence) k léčbě. Neměňte dávkování, pokud tak nenařídí lékař.
- Lékař Vám předepíše přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky. Informace týkající se pokynů k užívání dalších antiretrovirových léčivých přípravků najdete v příslušných příbalových informacích.

Zeptejte se svého lékaře, pokud máte nějaké další otázky k tomu, jak se chránit před nákazou HIV nebo jak zamezit přenosu infekce HIV na další osoby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete větší než doporučenou dávku přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Mějte u sebe obal od tablet, abyste mohl(a) snadno ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Je důležité, abyste žádnou dávku přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nevynechal(a).

- **Jestliže si vzpomenete do 12 hodin** od doby, kdy přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obvykle užíváte, vezměte si tabletu co nejdříve, nejlépe s jídlem. Další dávku užijte v obvyklou dobu.
- **Jestliže si vzpomenete za 12 hodin nebo více** od doby, kdy přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obvykle užíváte, vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užijte následující dávku společně s jídlem v obvyklou dobu.

Zvracíte-li za méně než 1 hodinu po užití přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

d.d., užíjte jinou tabletu. Není potřeba užívat další tabletu v případě, že jste zvracel(a) za více než 1 hodinu po užití přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- Ukončení užívání může snížit účinnost léčby HIV, doporučené lékařem.

→ **Nepřestávejte užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bez konzultace s lékařem.**

- **Trpíte-li hepatitidou B**, je velmi důležité neukončovat léčbu přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem. V období několika měsíců po ukončení léčby mohou být nezbytné krevní testy. U některých pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se ukončení léčby nedoporučuje, protože to může vést ke zhoršení hepatitidy, která může být život ohrožující.

→ **Okamžitě informujte svého lékaře** o nových nebo neobvyklých příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které byste spojoval(a) s infekcí hepatitidy B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky:

- **Laktátová acidóza** (nadbytek kyseliny mléčné v krvi) je vzácný nežádoucí účinek, který ale může potenciálně ohrozit život. Laktátová acidóza se vyskytuje častěji u žen, zejména s nadváhou, a u osob s onemocněním jater. Následující příznaky mohou být příznaky laktátové acidózy:
 - hluboké, rychlé dýchání
 - ospalost
 - pocit na zvracení (nauzea), zvracení
 - bolesti břicha

→ **Domníváte-li se, že byste mohl(a) mít laktátovou acidózu, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.**

- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s infekcí HIV v pokročilém stádiu (AIDS) a s anamnézou oportunních infekcí (infekce objevující se u lidí se slabým imunitním systémem) se mohou brzy po zahájení léčby HIV objevit známky a příznaky zánětu z dřívějších infekcí. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou zapříčiněny zlepšením imunitní odpovědi těla, což umožňuje tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomna i bez zřetelných příznaků.
- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě infekce HIV, mohou se u Vás vyskytnout **autoimunitní onemocnění**, stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně. Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Sledujte příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou:
 - svalová slabost
 - slabost začínající v rukách a nohách a postupující směrem k tělesnému trupu
 - bušení srdce, třes nebo hyperaktivita

→ **Jestliže zaznamenáte tyto příznaky nebo příznaky zánětu nebo infekce, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.**

Možné nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytovat u více než 1 z 10 osob)

- průjem, zvracení, pocit na zvracení (nauzea)
- závratě, bolest hlavy
- vyrážka
- pocity slabosti

Testy mohou rovněž ukázat:

- snížení hladiny fosfátů v krvi
- zvýšení hladiny kreatinkinázy v krvi

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytovat až u 1 z 10 osob)

- bolesti, bolesti břicha
- nespavost, neobvyklé sny
- problémy s trávením vedoucí k nepříjemnému pocitu po jídle, pocit plnosti, nadýmání
- vyrážky (včetně červených teček nebo skvrn, někdy s tvorbou puchýřků a otoků kůže), které mohou být alergickou reakcí, svědění, změny barvy kůže, včetně skvrnitého ztmavnutí kůže
- jiné alergické reakce, jako sipání, otoky nebo točení hlavy

Testy mohou rovněž ukázat:

- nízký počet bílých krvinek (snížený počet bílých krvinek může zvyšovat náchylnost k infekci)
- zvýšení triacylglycerolů (mastných kyselin), žluči nebo cukru v krvi
- problémy s játry a slinivkou břišní

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytovat až u 1 ze 100 osob)

- bolesti břicha, jejichž příčinou je zánět slinivky břišní
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla
- anemie (nízký počet červených krvinek)
- rozpad svalové tkáně, bolest svalů či svalová slabost, které se mohou objevit v důsledku poškození buněk ledvinných kanálků

Testy mohou rovněž ukázat:

- snížení hladiny draslíku v krvi
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi
- změny moči

Vzácné nežádoucí účinky

(mohou se vyskytovat až u 1 z 1 000 osob)

- laktátová acidóza (viz „Možné závažné nežádoucí účinky“)
- hromadění tuku v játrech
- žlutá kůže nebo oční bělmo, svědění nebo bolesti břicha, jejichž příčinou je zánět jater
- zánět ledvin, vylučování velkého množství moči a pocit žízně, selhání ledvin, poškození buněk ledvinných kanálků
- měknutí kostí (spojeno s bolestí kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám)
- bolesti v zádech, jejichž příčinou jsou problémy s ledvinami

Poškození buněk ledvinných kanálků může souviset s rozpadem svalové tkáně, měknutím kostí (spojeno s bolestí kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám), bolestí svalů, svalovou slabostí a snížením hladiny draslíku nebo fosfátu v krvi.

→ Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoliv z příznaků uvedených výše, nebo pokud se některý nežádoucí účinek zhorší, informujte svého lékaře nebo lékárníka.

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa.

- **Problémy s kostmi.** U některých pacientů užívajících kombinované antiretrovirové přípravky, jako je emtricitabin/tenofovir-disoproxil, se může vyvinout onemocnění kostí nazývané osteonekróza (odumírání kostní tkáně následkem ztráty krevního zásobení kosti). Dlouhodobé užívání léků tohoto typu, užívání kortikosteroidů, pití alkoholu, velmi slabý imunitní systém a nadváha jsou některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou:
 - ztuhlost kloubů
 - bolesti kloubů (zejména kyčelního, kolenního a ramenního)
 - potíže při pohybu

→ Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoliv z těchto příznaků, informujte svého lékaře.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Blistry

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

Lahvička

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 1 měsíc.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje

- Léčivými látkami jsou emtricitabinum a tenofovirum disoproxilum. Jedna tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (což odpovídá tenofoviri disoproxili succinas 300,7 mg nebo tenofovirum 136 mg).
- Dalšími složkami jsou:
Jádru tablety: předbobtnalý škrob, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy,

mikrokrytalická celulóza, natrium-stearyl-fumarát, kyselina stearová.
Potahová vrstva: hypromelosa 2910/5 (5cP), oxid titaničitý (E171), makrogol, hlinitý lak indigokarmínu (E132). Viz bod 2 „Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje laktosu“.

Jak přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vypadá a co obsahuje toto balení
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. potahované tablety (tablety) jsou modré, oválné, bikonvexní tablety, o rozměrech 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je dostupný v krabičkách obsahujících 28 a 84 potahovaných tablet v blistrech.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je dostupný také v lahvičkách obsahujících 30 tablet, s plastovým uzávěrem s integrovaným silikagelovým vysoušečem, který pomáhá chránit tablety. Jsou dostupné následující velikosti balení: krabičky obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami a 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

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

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

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

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)203 751 1888

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.