

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg potahované tablety
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

200 mg/10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 10 mg tenofovir-alafenamidu ve formě tenofovir-alafenamid-monofumarátu.

200 mg/25 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 25 mg tenofovir-alafenamidu ve formě tenofovir-alafenamid-monofumarátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

200 mg/10 mg potahované tablety

Šedá, obdélníková, bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami o rozměrech přibližně 15 mm x 7 mm, na jedné straně tablety vyraženo „ET 1“ a na druhé straně tablety V.

200 mg/25 mg potahované tablety

Modrá, obdélníková, bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami o rozměrech přibližně 15 mm x 7 mm, na jedné straně tablety vyraženo „ET 2“ a na druhé straně tablety V.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami je indikován k léčbě dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností minimálně 35 kg) infikovaných virem lidské imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se má podávat tak, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis podle třetí látky v HIV léčebném režimu

Dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir-alafenamide Viartis	Třetí látka v HIV léčebném režimu (viz bod 4.5)
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200/10 mg jednou denně	Atazanavir s ritonavirem nebo kobicistatem Darunavir s ritonavirem nebo kobicistatem ¹ Lopinavir s ritonavirem
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200/25 mg jednou denně	Dolutegravir, efavirenz, maravirok, nevirapin, rilpivirin, raltegravir

¹ Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200/10 mg v kombinaci s darunavirem 800 mg a kobicistatem 150 mg podávaný ve formě tablety s fixní kombinací byl hodnocen u dosud neléčených pacientů, viz bod 5.1.

Vynechané dávky

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis a uplynulo méně než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis a uplynulo více než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis, má užít další tabletu.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U dospělých nebo dospívajících (ve věku minimálně 12 let a s tělesnou hmotností minimálně 35 kg) s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) ≥ 30 ml/min není nutná úprava dávkování přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis. U pacientů, u kterých během léčby klesne odhadovaná CrCl pod 30 ml/min, má být léčba přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis ukončena (viz bod 5.2).

U dospělých v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná $\text{CrCl} < 15$ ml/min) na dlouhodobé hemodialýze není nutná úprava dávkování přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis. Obecně se nemá přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis těmto pacientům podávat, avšak pokud se má za to, že potenciální přínosy převažují možné riziko (viz body 4.4 a 5.2), lze jej použít. Ve dnech hemodialýzační procedury se má přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis podat po ukončení hemodialýzy.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis se nemá podávat pacientům s odhadovanou $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min a < 30 ml/min nebo < 15 ml/min bez dlouhodobé hemodialýzy, protože bezpečnost přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis u těchto populací nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje k doporučenému dávkování u dětí a dospívajících mladších 18 let v terminálním stadiu onemocnění ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu u dětí ve věku do 12 let nebo s tělesnou hmotností < 35 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se má užívat jednou denně, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Vzhledem k hořké chuti se nedoporučuje potahované tablety kousat, drtit nebo dělit.

U pacientů, kteří nemohou spolknout tabletu vcelku, může být tableta rozdělena na dvě poloviny a ty užity jedna po druhé, aby bylo zajištěno, že bude užita celá dávka okamžitě.

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

Pacienti souběžně infikovaní HIV a virem hepatitidy B nebo C

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

Bezpečnost a účinnost přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u pacientů souběžně infikovaných HIV-1 a virem hepatitidy C (HCV) nebyly stanoveny.

Tenofovir-alafenamid působí proti viru hepatitidy B (HBV). Přerušení léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy. Pacienti souběžně infikovaní HIV a HBV, kteří přerušili léčbu přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, mají být pozorně klinicky i laboratorně sledováni po dobu alespoň několika měsíců po ukončení léčby.

Onemocnění jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Emtricitabine/tenofovir-alafenamide Viatris u pacientů se signifikantními základními poruchami jater nebyly stanoveny (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART) zvýšenou četnost abnormalit funkce jater a tyto pacienty je třeba kontrolovat v souladu se standardní praxí. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo vysazení léčby.

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 sledovat 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 (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipázemie). Tyto účinky byly často přechodné. Zřídka byly hlášeny i neurologické poruchy

s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog 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 léčby CART. Relevantní příklady zahrnují cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *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 jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby.

Pacienti s HIV s prokázanými mutacemi

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nemá být podáván pacientům s infekcí HIV s prokázanou mutací K65R, kteří již užívali antiretrovirotika (viz bod 5.1).

Léčba trojkombinací nukleosidů

Byla hlášena vysoká míra virologického selhání a vzniku rezistence v časně fázi, když byl tenofovir-disoproxil kombinován s lamivudinem a abakavirem stejně jako s lamivudinem a didanosinem v režimu s podáváním jednou denně. Stejně problémy je proto možné pozorovat, pokud je přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris podáván se třetím nukleosidovým analogem.

Oportunní infekce

U pacientů, kterým je podáván přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nebo kteří podstupují jinou antiretrovirovou terapii, se mohou rozvinout oportunní infekce nebo mohou nastat jiné komplikace HIV infekce. Proto mají být pod pečlivým klinickým dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů trpících 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 obtíže při pohybu.

Nefrotoxicita

Po uvedení na trh byly u přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid hlášeny případy poruchy funkce ledvin, včetně akutního renálního selhání a proximální renální tubulopatie. Nelze vyloučit možné riziko nefrotoxicity vyplývající z chronické expozice nízkým hladinám tenofoviru v důsledku dávkování tenofovir-alafenamidu (viz bod 5.3).

Doporučuje se, aby byla u všech pacientů před léčbou nebo při zahájení léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vyhodnocena funkce ledvin a aby byla u všech pacientů dle klinické potřeby sledována také v průběhu léčby. Pokud u pacienta dojde ke klinicky významnému

zhoršení funkce ledvin nebo se vyskytnou příznaky proximální renální tubulopatie, je nutné zvážit přerušení léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze

Obecně se nemá přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris podávat dospělým v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze, lze jej však použít, pokud potenciální přínosy převažují možné riziko (viz bod 4.2). Ve studii emtricitabinu + tenofovir-alafenamidu v kombinaci s elvitegravirem + kobicistatem podávanými ve formě tablet s fixní kombinací (E/C/F/TAF) dospělým pacientům infikovaným HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze byla účinnost zachována po dobu 48 týdnů, ale expozice emtricitabinu byla významně vyšší než u pacientů s normální renální funkcí. Ačkoli nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy, důsledky zvýšené expozice emtricitabinu zůstávají neznámé (viz body 4.8 a 5.2).

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Současné podávání přípravku Emtricitabin/tenofovir-alafenamide Viatris s některými antikonvulzivy (např. karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital a fenytoin), antimykobakteriálními léčivy (např. rifampicin, rifabutin, rifapentin), třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) a inhibitory proteázy (IP) HIV jinými než atazanavir, lopinavir a darunavir se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nemá být podáván současně s léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-alafenamid, tenofovir-disoproxil, emtricitabin, lamivudin nebo adefovir-dipivoxil.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nemá být podáván současně s léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-alafenamid, tenofovir-disoproxil, emtricitabin, lamivudin nebo adefovir-dipivoxil.

Emtricitabin

In vitro a klinické farmakokinetické studie lékových interakcí prokázaly nízký potenciál interakcí zprostředkovaných CYP při podávání emtricitabinu s dalšími léčivými přípravky. Současné podávání emtricitabinu s léčivými přípravky, které jsou vylučovány aktivní tubulární sekrecí, může zvýšit koncentrace emtricitabinu a/nebo současně podávaného léčivého přípravku. Léčivé přípravky, které snižují renální funkci, mohou zvyšovat koncentrace emtricitabinu.

Tenofovir-alafenamid

Tenofovir-alafenamid je transportován P-glykoproteinem (P-gp) a proteinem rezistence karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Léčivé přípravky, které silně ovlivňují aktivitu P-gp a BCRP, mohou vést ke změnám absorpce tenofovir-alafenamidu. Předpokládá se, že léčivé přípravky, které indukují aktivitu P-gp (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital), snižují absorpci tenofovir-alafenamidu, což může mít za následek snížené plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu a může to vést ke ztrátě terapeutického účinku emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu a vývoji rezistence. Předpokládá se, že současné podávání emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu s jinými léčivými přípravky, které způsobují inhibici aktivity P-gp a BCRP (např. kobicistat, ritonavir, cyklosporin), zvyšuje absorpci a plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu. Na základě údajů ze

studie *in vitro* se nepředpokládá, že by současné podávání tenofovir-alafenamidu a inhibitorů xantinoxidázy (např. febuxostatu) zvyšovalo systémovou expozici tenofoviru *in vivo*.

Tenofovir-alafenamid není inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6 *in vitro*. Není inhibitorem nebo induktorem CYP3A *in vivo*. Tenofovir-alafenamid je substrátem OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*. Distribuce tenofovir-alafenamidu v těle může být ovlivněna aktivitou OATP1B1 a OATP1B3.

Další interakce

Tenofovir-alafenamid není inhibitorem humánní uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1 *in vitro*. Není známo, zda je tenofovir-alafenamid inhibitorem jiných UGT enzymů. Emtricitabin nezpůsobil inhibici glukuronidační reakce nespecifického substrátu UGT *in vitro*.

Interakce mezi složkami emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu a možnými současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 2 (nárůst je označen “↑”, snížení “↓”, beze změny “↔”). Popisované interakce jsou založeny na studiích provedených s emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem nebo se složkami emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu jako jednotlivými látkami a/nebo s jejich kombinacemi, nebo se jedná o možné lékové interakce, ke kterým může dojít s emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem.

Tabulka 2: Interakce mezi jednotlivými složkami přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix
ANTIINFECTIVA		
Antimykotika		
Ketokonazol Itrakonazol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix. Současné podávání ketokonazolu nebo itrakonazolu, které jsou silnými inhibitory P-gp, může zvyšovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu.	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix je 200/10 mg jednou denně.
Flukonazol Isavukonazol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix. Současné podávání flukonazolu nebo isavukonazolu může zvyšovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu.	Dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix se řídí podle současně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Antimykobakteriální léčiva		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Současné podávání rifampicinu, rifabutinu a rifapentinu, které jsou všechny induktory P-gp, může snižovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence.	Současné podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris a rifabutinu, rifampicinu nebo rifapentinu se nedoporučuje.
é přípravky proti viru hepatitidy C		
Ledipasvir (90 mg jednou denně)/sofosbuvir (400 mg jednou denně), emtricitabin (200 mg jednou denně)/tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{max}: ↑ 65 % C_{min}: ↑ 93 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{max}: ↑ 29 % Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Není nutná žádná úprava dávky ledipasviru nebo sofosbuviru; dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se řídí podle současně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
Ledipasvir (90 mg jednou denně)/sofosbuvir (400 mg jednou denně), emtricitabin (200 mg jednou denně)/tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔	Není nutná žádná úprava dávky ledipasviru nebo sofosbuviru; dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se řídí podle současně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Sofosbuvir (400 mg jednou denně)/ velpatasvir (100 mg jednou denně), emtricitabin (200 mg jednou denně)/ tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔ Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 % Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %	Není nutná žádná úprava dávky sofosbuviru, velpatasviru nebo voxilapreviru. Dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se řídí podle současně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg +100 mg jednou denně) ⁷ / emtricitabin (200 mg jednou denně)/ tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 % Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg +100 mg jednou denně) ⁷ /emtricitabin (200 mg jednou denně)/ tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %	Není nutná žádná úprava dávky sofosbuviru, velpatasviru nebo voxilapreviru. Dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se řídí podle současně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
ANTIRETROVIROTIKA		
Inhibitory HIV proteázy		
Atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 75 % C_{max}: ↑ 80 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/10 mg jednou denně.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 91 % C_{max}: ↑ 77 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/10 mg jednou denně.
Darunavir/kobicistat (800/150 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně) ⁵	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224 % C_{max}: ↑ 216 % C_{min}: ↑ 221 % Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/10 mg jednou denně.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C_{max}, C_{min}²	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Darunavir/ritonavir (800/100 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105 % C _{max} : ↑ 142 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/10 mg jednou denně.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/10 mg jednou denně.
Tipranavir/ritonavir	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu. Tipranavir/ritonavir indukují P-gp. Předpokládá se, že při použití tipranaviru/ritonaviru v kombinaci s emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem se expozice tenofovir alafenamidu snižuje.	Současné podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se nedoporučuje.
Jiné inhibitory proteázy	Účinek není známý.	Nejsou k dispozici žádné údaje, na základě kterých by bylo možné doporučit dávkování při současném podávání s jinými inhibitory proteáz.
Jiná HIV antiretrovirotika		
Dolutegravir (50 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně) ³	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/25 mg jednou denně.
Rilpivirin (25 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/25 mg jednou denně.
Efavirenz (600 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (40 mg jednou denně) ⁴	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 %	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/25 mg jednou denně.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Maravirok Nevirapin Raltegravir	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu. Neočekává se, že expozice tenofovir-alafenamidu bude ovlivněna maravirokem, nevirapinem nebo raltegravirem, ani se neočekává, že ovlivní metabolické a exkreční cesty, které jsou relevantní pro maravirok, nevirapin nebo raltegravir.	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/25 mg jednou denně.
ANTIKONVULZIVA		
Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu. Současné podávání oxkarbazepinu, fenobarbitalu nebo fenytoinu, které jsou všechny induktory P-gp, může snižovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence.	Současné podávání oxkarbazepinu, fenobarbitalu nebo fenytoinu s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se nedoporučuje.
Karbamazepin (titrovaný od 100 mg do 300 mg dvakrát denně), emtricitabin/tenofovir-alafenamid (200 mg/25 mg jednou denně) ^{5,6}	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Současné podávání karbamazepinu, který je induktorem P-gp, snižuje plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence.	Současné podávání karbamazepinu s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se nedoporučuje.
ANTIDEPRESIVA		
Sertralin (50 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně) ³	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 %	Není nutná žádná úprava dávky sertralinu; dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se řídí podle současně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Současné podávání třezalky tečkované, která je induktorem P-gp, může snižovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence.	Současné podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris s třezalkou tečkovanou se nedoporučuje

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis. Současné podávání cyklosporinu, který je silným inhibítozem P-gp, může zvyšovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu.	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis je 200/10 mg jednou denně.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jednou denně), ethinylestradiol (0,025 mg jednou denně), emtricitabin/tenofovir-alafenamid (200/25 mg jednou denně) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávky norgestimátu/ethinylestradiolu; dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis se řídí podle současně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Perorálně podávaný midazolam (2,5 mg jednorázová dávka), tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávky midazolamu; dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis se řídí podle současně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
Intravenózně podávaný midazolam (1 mg jednorázová dávka), tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ V případě, že jsou uvedeny dávky, jsou to dávky použité ve studiích lékových interakcí.

² V případě, že jsou k dispozici údaje ze studií lékových interakcí.

³ Studie provedená s použitím tablet s fixní kombinací elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu.

⁴ Studie provedená s použitím tablet s fixní kombinací emtricitabinu/rilpivirinu/tenofovir-alafenamidu.

⁵ Studie provedená s emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem.

⁶ Emtricitabin/tenofovir-alafenamid byl v této studii užíván s jídlem.

⁷ Studie prováděná s dodatečným voxilaprevirem 100 mg k dosažení expozic voxilapreviru, které se očekávají u pacientů infikovaných HCV.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné dostatečné a dobře kontrolované studie emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu nebo jeho složek u těhotných žen. Údaje o podávání tenofovir-alafenamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných ukončených těhotenství) však nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu ve spojení s emtricitabinem.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky emtricitabinu s ohledem na parametry fertility, těhotenství, fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Studie tenofovir-

alafenamidu na zvířatech neprokázaly žádné škodlivé účinky na parametry fertility, těhotenství nebo fetální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se má používat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje jeho potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se tenofovir-alafenamid vylučuje do lidského mateřského mléka. Emtricitabin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování tenofoviru do mateřského mléka.

Informace o účincích emtricitabinu a tenofoviru na novorozence/kojence jsou nedostatečné. Proto se přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris během kojení nemá podávat.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účincích emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Ve studiích na zvířatech nebyly zjištěny žádné účinky emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu na páření nebo parametry fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni o tom, že při léčbě emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem byly zaznamenány stavy závratí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z bezpečnostních dat napříč všemi studiemi fáze II a III, ve kterých dostávali pacienti infikovaní HIV-1 léčivé přípravky obsahující emtricitabin a tenofovir-alafenamid a ze zkušeností získaných po uvedení na trh. V klinických studiích s dosud neléčenými dospělými pacienty, kteří dostávali emtricitabin a tenofovir-alafenamid s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovir-alafenamid (ve formě fumarátu) 10 mg (E/C/F/TAF) byly po 144 týdnech léčby nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky průjem (7 %), nauzea (11 %) a bolest hlavy (6 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 3 jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabulka 3: Tabulkový seznam nežádoucích účinků¹

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Méně časté:	anemie ²
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté:	abnormální sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté:	bolest hlavy, závratě
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté:	nauzea
Časté:	průjem, zvracení, bolest břicha, flatulence

Frekvence	Nežádoucí účinek
Méně časté:	dyspepsie
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Časté:	vyrážka
Méně časté:	angioedém ^{3, 4} , svědění, urtikarie ⁴
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Méně časté:	artralgie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté:	únava

¹ S výjimkou angioedému, anemie a urtikarie (viz poznámky pod čarou 2, 3 a 4) byly všechny nežádoucí účinky identifikovány na základě klinických studií s přípravky obsahujícími F/TAF. Frekvence byly odvozeny z klinických studií fáze III se 144 týdnů trvající léčbou E/C/F/TAF u 866 dosud neléčených dospělých pacientů (GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111).

² Tento nežádoucí účinek nebyl pozorován v klinických studiích s přípravky obsahujícími F/TAF, ale byl identifikován v klinických studiích nebo během sledování po uvedení na trh u emtricitabinu při jeho použití s jinými antiretrovirovými.

³ Tento nežádoucí účinek byl identifikován během sledování po uvedení na trh u přípravků obsahujících emtricitabin.

⁴ Tento nežádoucí účinek byl identifikován během sledování přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid po uvedení na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení léčby 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 jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat 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).

Změny lipidových parametrů

Ve studiích u dosud neléčených pacientů u obou léčebných skupin s tenofovir-alafenamid-fumarátem a tenofovir-disoproxil-fumarátem bylo v týdnu 144 pozorováno zvýšení oproti výchozímu stavu při vyšetření lipidových parametrů nalačno, jako je celkový cholesterol, přímý LDL-cholesterol a HDL cholesterol, a triacylglyceroly. Medián zvýšení oproti výchozímu stavu byl v týdnu 144 vyšší u parametrů ve skupině s E/C/F/TAF v porovnání se skupinou elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovir-disoproxil (ve formě fumarátu) 245 mg (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ pro rozdíl mezi léčebnými skupinami u celkového cholesterolu nalačno, přímého LDL a HDL cholesterolu a triacylglycerolů). Medián (Q1, Q3) změny oproti výchozímu stavu v poměru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu v týdnu 144 byl 0,2 (-0,3; 0,7) ve skupině s E/C/F/TAF a 0,1 (-0,4; 0,6) ve skupině s kombinací E/C/F/TDF ($p = 0,006$ pro rozdíl mezi léčebnými skupinami).

Ve studii s virologicky suprimovanými pacienty, kteří byli převedeni z emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu na emtricitabin/tenofovir-alafenamid při ponechání třetí antiretrovirové látky (studie GS-US-311-1089), bylo pozorováno zvýšení lipidových parametrů nalačno oproti výchozímu stavu, celkového cholesterolu, přímého LDL cholesterolu a triacylglycerolů ve skupině s emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem v porovnání s malou změnou ve skupině s emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem ($p \leq 0,009$ pro rozdíl mezi léčebnými skupinami u změn oproti výchozímu stavu). V případě mediánu hodnot HDL cholesterolu a glukózy nalačno nebo v poměru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu nalačno došlo v obou léčebných skupinách v týdnu 96 jen k malé změně oproti výchozímu stavu. Žádná změna nebyla považována za klinicky významnou.

Ve studii s virologicky suprimovanými dospělými pacienty došlo v lipidových parametrech při převedení z abakaviru/lamivudinu na emtricitabin/tenofovir-alafenamid při ponechání třetího antiretrovirotika k minimálním změnám (studie GS-US-311-1717).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu byla hodnocena po dobu 48 týdnů v otevřené klinické studii (GS-US-292-0106), ve které dosud neléčení pediatričtí pacienti ve věku od 12 do < 18 let infikovaní HIV-1 dostávali emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací. Bezpečnostní profil emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu podávaného s elvitegravirem a kobicistatem u 50 dospívajících pacientů byl podobný jako u dospělých (viz bod 5.1).

Další zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu byla hodnocena po dobu 144 týdnů v otevřené klinické studii (GS-US-292-0112), v níž u 248 pacientů infikovaných HIV-1, kteří buď dosud nebyli léčeni (n = 6) nebo byli virologicky suprimovaní (n = 242), s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace podle Cockcroft-Gaultovy metody [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min), dostávali emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací. Bezpečnostní profil u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byl podobný jako u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 5.1).

Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu byla hodnocena po dobu 48 týdnů v jednoramenné otevřené klinické studii (GS-US-292-1825), v níž 55 virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze dostávalo emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze, kteří dostávali emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací (viz bod 5.2).

Pacienti souběžně infikovaní HIV a HBV

Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid [E/C/F/TAF]) byla hodnocena u 72 pacientů se souběžnou infekcí HIV/HBV, kteří dostávali léčbu HIV v otevřené klinické studii (GS-US-292-1249) do týdne 48, kdy byli pacienti převedeni z jiného antiretrovirového režimu (který u 69 ze 72 pacientů zahrnoval tenofovir-disoproxil-fumarát [TDF]) na E/C/F/TAF. Na základě těchto omezených údajů byl bezpečnostní profil emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací u pacientů souběžně infikovaných HIV/HBV podobný tomu u pacientů s monoinfekcí HIV-1 (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 pacienta sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8). Léčba předávkování přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sestává z celkových podpůrných opatření, zahrnujících monitorování základních životních funkcí a rovněž sledování klinického stavu pacienta.

Emtricitabin může být odstraněn hemodialýzou, při které se odstraní přibližně 30 % dávky emtricitabinu během 3hodinové dialýzy, pokud je zahájena do 1,5 hodiny od podání emtricitabinu. Tenofovir je účinně odstraněn hemodialýzou s extrakčním koeficientem přibližně 54 %. Není známo, zda může být emtricitabin nebo tenofovir odstraněn peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace. ATC kód: J05AR17.

Mechanismus účinku

Emtricitabin je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI) a nukleosidový analog 2'-deoxycytidinu. Emtricitabin je fosforylován buněčnými enzymy na emtricitabin-trifosfát. Emtricitabin-trifosfát inhibuje replikaci HIV prostřednictvím inkorporace do virové kyseliny deoxyribonukleové (DNA) pomocí reverzní transkriptázy (RT) HIV, což vede k ukončení řetězce DNA. Emtricitabin působí proti viru HIV-1, HIV-2 a HBV.

Tenofovir-alafenamid je nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (NtRTI) a fosfonamidátové prolečivo tenofoviru (analog 2'-deoxyadenosin-monofosfátu). Tenofovir-alafenamid proniká do buněk a v důsledku zvýšené plazmatické stability a intracelulární aktivace přes hydrolyzu katepsinem A je tenofovir-alafenamid účinnější než tenofovir-disoproxil-fumarát při koncentrování tenofoviru v mononukleárních buňkách periferní krve (PBMC) nebo dalších cílových buňkách HIV zahrnujících lymfocyty a makrofágy. Intracelulární tenofovir je následně fosforylován na farmakologicky aktivní metabolit tenofovir-difosfát. Tenofovir-difosfát inhibuje replikaci HIV inkorporací do virové DNA působením HIV RT, což vede k ukončení řetězce DNA. Tenofovir působí proti viru HIV-1, HIV-2 a HBV.

Antivirová aktivita *in vitro*

Emtricitabin a tenofovir-alafenamid vykazovaly v buněčné kultuře synergickou antivirovou aktivitu. Nebyl pozorován žádný antagonismus, pokud byl emtricitabin nebo tenofovir-alafenamid kombinován s jinými antiretrovirotiky.

Antivirová aktivita emtricitabinu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, buněčné linii MAGI CCR5 a na PBMC. Hodnoty koncentrace vyvolávající 50% účinek (EC_{50}) pro emtricitabin byly v rozmezí 0,0013 až 0,64 μ M. Emtricitabin vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči kmenům HIV-1 A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 0,075 μ M) a vůči HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 1,5 μ M).

Antivirová aktivita tenofovir-alafenamidu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 podtypu B byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, PBMC, primárních monocyttech/makrofágových buňkách a na CD4+-T lymfocytech. Hodnoty EC_{50} pro tenofovir-alafenamid byly v rozmezí 2,0 až 14,7 nM. Tenofovir-alafenamid vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči všem kmenům skupiny HIV-1 (M, N a O), včetně podtypů A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,10 až 12,0 nM) a vůči HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,91 až 2,63 nM).

Rezistence

In vitro

Snížená citlivost na emtricitabin souvisí s mutacemi M184V/I u HIV-1 RT.

Izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí na tenofovir-alafenamid exprimují mutaci K65R v HIV-1 RT; kromě toho byla přechodně pozorována mutace K70E v HIV-1 RT.

Dosud neléčení pacienti

Ve sdružené analýze pacientů, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirotky a užívali emtricitabin a tenofovir-alafenamid (10 mg) podávaný s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací ve studiích fáze 3 GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111, byla provedena analýza genotypů na plazmatických izolátech HIV-1 všech pacientů s hladinou HIV-1 RNA ≥ 400 kopií/ml při potvrzeném virologickém selhání, v týdnu 144 nebo v době předčasného ukončení podávání hodnoceného léku. Do týdne 144 byl pozorován vývoj jedné nebo více primárních mutací spojených s rezistencí na emtricitabin, tenofovir-alafenamid nebo elvitegravir u izolátů HIV-1 od 12 z 22 pacientů s hodnotitelnými genotypovými daty z párových výchozích izolátů a izolátů po selhání léčby E/C/F/TAF (12 z 866 pacientů [1,4 %]) v porovnání s 12 z 20 izolátů po selhání léčby od pacientů s hodnotitelnými genotypovými daty ve skupině E/C/F/TDF (12 z 867 pacientů [1,4 %]). U pacientů ve skupině E/C/F/TAF byly mutace, které se nově objevily, M184V/I (n = 11) a K65R/N (n = 2) v RT a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) a N155H (n = 2) v integráze. V izolátech HIV-1 od 12 pacientů s vývojem rezistence ze skupiny E/C/F/TDF se objevily mutace M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) a L210W (n = 1) v RT a E92/Q/V (n = 4) a Q148R (n = 2) a N155H/S (n = 3) v integráze. U většiny izolátů HIV-1 od pacientů z obou léčebných skupin, u kterých se vyvinuly mutace v integráze rezistentní na elvitegravir, se vyvinuly také mutace v RT rezistentní na emtricitabin.

U pacientů současně infikovaných HIV a HBV

V klinické studii virologicky suprimovaných pacientů s HIV a současně s chronickou hepatitidou B, kteří užívali emtricitabin a tenofovir-alafenamid podávaný s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací (E/C/F/TAF) po dobu 48 týdnů (GS-US-292-1249, n = 72), byli 2 pacienti způsobilí pro analýzu rezistence. U těchto 2 pacientů nebyla u HIV-1 ani u HBV zjištěna žádná substituce aminokyselin spojená s rezistencí na kteroukoli ze složek E/C/F/TAF.

Zkřížená rezistence u dosud neléčených nebo virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV-1

Viry rezistentní na emtricitabin se substitucí M184V/I byly zkříženě rezistentní na lamivudin, ale uchovaly si citlivost na didanosin, stavudin, tenofovir a zidovudin.

Mutace K65R a K70E vedou ke snížené citlivosti na abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin a tenofovir, ale ponechávají citlivost na zidovudin.

HIV-1 rezistentní na multinukleosidy s mutací T69S zahrnující dvojitou inzerci nebo s komplexem mutací Q151M zahrnující mutaci K65R vykazoval sníženou citlivost na tenofovir-alafenamid.

Klinické údaje

U pacientů dosud neléčených emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem nejsou k dispozici žádné studie bezpečnosti a účinnosti.

Klinická účinnost emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu byla stanovena na základě studií prováděných s emtricitabinem a tenofovir-alafenamidem podávanými s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací E/C/F/TAF.

Dosud neléčení pacienti infikovaní HIV-1

Ve studiích GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 pro léčbu buď emtricitabinem 200 mg a tenofovir-alafenamidem 10 mg (n = 866) jednou denně, nebo emtricitabinem 200 mg + tenofovir-disoproxilem (ve formě fumarátu) 245 mg (n = 867) jednou denně,

příčemž oba jsou podávány spolu s elvitegravirem 150 mg + kobicistatem 150 mg ve formě tablet s fixní kombinací. Průměrný věk pacientů byl 36 let (rozmezí: 18 - 76), 85 % byli muži, 57 % byli běloši, 25 % byli černoši a 10 % byli Asiaté. Devatenáct procent pacientů byli Hispánci/Latinoameričané. Průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,5 log₁₀ kopií/ml (rozmezí: 1,3-7,0) a 23 % pacientů mělo výchozí virovou nálož > 100 000 kopií/ml. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 427 buněk/mm³ (rozmezí: 0-1 360) a 13 % pacientů mělo počet CD4+ buněk < 200 buněk/mm³.

Kombinace E/C/F/TAF prokázala v týdnu 144 statistickou superioritu při dosahování koncentrace HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v porovnání s kombinací E/C/F/TDF. Procentuální rozdíl činil 4,2 % (95% CI: 0,6 % až 7,8 %). Výsledky ze sdružené léčby v týdnu 48 a 144 jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Sdružené virologické výsledky studií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 v týdnech 48 a 144^{a,b}

	Týden 48		Týden 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Rozdíl mezi léčbami	2,0 % (95 % CI: -0,7 % až 4,7 %)		4,2 % (95% CI: 0,6 % až 7,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Žádná virologická data v týdnu 48 nebo 144	4 %	6 %	11 %	16 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^c	2 %	4 %	9 %	11 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Podíl (%) pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle podskupiny				
Podíl (%) pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle podskupiny				
Věk				
< 50 let	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 let	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Pohlaví				
Muž	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Žena	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Rasa				
Černošská	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Jiná než černošská	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Výchozí virová nálož				
≤ 100 000 kopií/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 kopií/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Výchozí počet CD4+ buněk				
< 200 buněk/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 buněk/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
HIV-1 RNA < 20 kopií/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Rozdíl mezi léčbami	0,4 % (95 % CI: -3,0 % až 3,8 %)		5,4% (95% CI: 1,5 % až 9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát

^a Období týdne 48 je doba od 294. do 377. dne (včetně); období týdne 144 je doba od 966. do 1049. dne (včetně).

^b V obou studiích byli pacienti stratifikováni podle výchozí hodnoty HIV-1 RNA (≤ 100 000 kopií/ml, > 100 000 kopií/ml až ≤ 400 000 kopií/ml nebo > 400 000 kopií/ml), podle počtu CD4+ buněk (< 50 buněk/μl, 50-199 buněk/μl nebo ≥ 200 buněk/μl) a podle regionu (USA nebo mimo USA).

- ^c Zahrnuje pacienty, kteří měli ≥ 50 kopií/ml v týdnu 48 nebo 144; pacienty, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.
- ^d Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.
- ^e Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

Průměrné zvýšení počtu CD4⁺ buněk oproti výchozímu stavu bylo 230 buněk/mm³ u pacientů užívajících E/C/F/TAF a 211 buněk/mm³ u pacientů užívajících E/C/F/TDF ($p = 0,024$) v týdnu 48 a 326 buněk/mm³ u pacientů užívajících E/C/F/TAF a 305 buněk/mm³ u pacientů užívajících E/C/F/TDF ($p = 0,06$) v týdnu 144.

Klinická účinnost emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu u dosud neléčených pacientů byla stanovena na základě studie prováděné s emtricitabinem a tenofovir-alafenamidem (10 mg) podávanými s darunavirem (800 mg) a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací (D/C/F/TAF). Ve studii GS-US-299-0102 byli pacienti randomizováni v poměru 2:1 buď pro fixní kombinaci D/C/F/TAF jednou denně ($n = 103$), nebo pro darunavir a kobicistat a emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát jednou denně ($n = 50$). Podíly pacientů s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kopií/ml a < 20 kopií/ml jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Virologické výsledky studie GS-US-299-0102 v týdnu 24 a 48^a

	Týden 24		Týden 48	
	D/C/F/TAF ($n = 103$)	Darunavir, kobicistat a emtricitabin/tenofovir- disoproxil-fumarát ($n = 50$)	D/C/F/TAF ($n = 103$)	Darunavir, kobicistat a emtricitabin/tenofovir- disoproxil-fumarát ($n = 50$)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Rozdíl mezi léčbami	3,3% (95% CI: -11,4% až 18,1 %)		-6,2 % (95% CI: -19,9 % až 7,4 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Žádná virologická data v týdnu 48	5 %	2 %	8 %	4 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^c	1 %	0	1 %	2 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	0	0	0	0
HIV-1 RNA < 20 kopií/ml	55 %	62 %	63 %	76%
Rozdíl mezi léčbami	-3,5 % (95% CI: -19,8 % až 12,7 %)		-10,7 % (95% CI: -26,3 % až 4,8 %)	

D/C/F/TAF = darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

^a Období týdne 48 je doba od 294. do 377. dne (včetně).

^b Zahrnuje pacienty, kteří měli ≥ 50 kopií/ml v týdnu 48; pacienty, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

^c Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.

^d Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

Pacienti infikovaní HIV-1 s virologickou supresí

Ve studii GS-US-311-1089 byly hodnoceny bezpečnost a účinnost převodu z emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu na emtricitabin/tenofovir-alafenamid při zachování užívání třetího antiretrovirotika v randomizované, dvojitě zaslepené studii u virologicky suprimovaných dospělých pacientů infikovaných HIV-1 ($n = 663$). Pacienti museli být před vstupem do studie stabilně suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) na svém výchozím režimu po dobu minimálně 6 měsíců a

museli mít HIV-1 bez mutací rezistentních na emtricitabin nebo tenofovir-alafenamid. Pacienti byli ve výchozím stavu randomizováni v poměru 1:1 buď k převodu na emtricitabin/tenofovir-alafenamid (n = 333), nebo k setrvání na výchozím režimu obsahujícím emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (n = 330). Pacienti byli stratifikováni podle třídy třetí látky, kterou obsahoval jejich předchozí režim léčby. Ve výchozím stavu dostávalo 46 % pacientů emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát v kombinaci s potencovaným IP a 54 % pacientů dostávalo emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát v kombinaci s nepotencovanou třetí látkou.

Výsledky léčby ve studii GS-US-311-1089 za 48 a 96 týdnů jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Virologické výsledky studie GS-US-311-1089 v týdnu 48^a a 96^b

	Týden 48		Týden 96	
	Režim s emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem (n = 333)	Režim s emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem (n = 330)	Režim s emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem (n = 333)	Režim s emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Rozdíl mezi léčbami	1,3 % (95 % CI: -2,5 % až 5,1 %)		-0,5 % (95 % CI: -5,3 % až 4,4 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Žádná virologická data v týdnu 48 nebo 96	5 %	5 %	9 %	10 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	< 1 %	0	0	<1 %
Podíl (%) pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle předchozího režimu léčby				
Potencované IP	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Jiné třetí látky	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

IP = inhibitor proteáz

^a Období týdne 48 je doba od 294. do 377. dne (včetně).

^b Období týdne 96 je doba od 630. do 713. dne (včetně).

^c Zahrnuje pacienty, kteří měli ≥ 50 kopií/ml v týdnu 48 nebo týdnu 96; pacienty, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

^d Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.

^e Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

Ve studii GS-US-311-1717 byli pacienti, kteří byli virologicky suprimováni (RNA HIV-1 <50 kopií/ml) při léčbě režimem obsahujícím abakavir/lamivudin po dobu alespoň 6 měsíců, randomizováni v poměru 1:1 buď k převedení na emtricitabin/tenofovir-alafenamid (n = 280) za ponechání třetí látky použité ve výchozím stavu, anebo k pokračování ve výchozím režimu obsahujícím abakavir/lamivudin (n = 276).

Pacienti byli stratifikováni podle třídy třetí látky v jejich předchozím léčebném režimu. Ve výchozím stavu dostávalo 30 % pacientů abakavir/lamivudin v kombinaci s potencovaným inhibitorem proteázy a 70 % pacientů dostávalo abakavir/lamivudin v kombinaci s nepotencovanou třetí látkou. Míra virologické úspěšnosti v týdnu 48 byla: u režimu obsahujícího emtricitabin/tenofovir-alafenamid: 89,7 % (227 z 253 subjektů); u režimu obsahujícího abakavir/lamivudin: 92,7 % (230 z 248 subjektů). V týdnu 48 nebylo převedení na režim obsahující emtricitabin/tenofovir-alafenamid inferiorní v

porovnání s ponecháním režimu obsahujícího abakavir/lamivudin z výchozího stavu co se týče udržení hodnoty RNA HIV-1 < 50 kopií/ml.

Pacienti infikovaní HIV-1 s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin

Ve studii GS-US-292-0112 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu v otevřené klinické studii, v níž 242 pacientů infikovaných HIV-1 s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) bylo převedeno na emtricitabin a tenofovir-alafenamid (10 mg) podávané s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací. Pacienti byli virologicky suprimováni (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) po dobu minimálně 6 měsíců před převedením.

Průměrný věk byl 58 let (rozmezí: 24-82), s 63 pacienty (26 %), kteří byli ve věku ≥ 65 let. Sedmdesát devět procent byli muži, 63 % byli běloši, 18 % byli černoši a 14 % byli Asiaté. Třináct procent pacientů bylo identifikováno jako Hispánci/Latinoameričané. Ve výchozím stavu byl medián eGFR 56 ml/min a 33 % pacientů mělo eGFR 30 až 49 ml/min. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 664 buněk/mm³ (rozmezí 126-1 813).

V týdnu 144 si 83,1 % (197/237 pacientů) udrželo HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po převedení na emtricitabin a tenofovir-alafenamid podávané s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací.

Ve studii GS-US-292-1825 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu podávaných s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací v jednoramenné otevřené klinické studii, v níž bylo zařazeno 55 dospělých pacientů infikovaných HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze po dobu minimálně 6 měsíců před převedením na emtricitabin a tenofovir-alafenamid podávané s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací. Pacienti byli virologicky suprimováni (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) po dobu minimálně 6 měsíců před změnou léčby.

Průměrný věk byl 48 let (rozmezí 23-64). Sedmdesát šest procent byli muži, 82 % byli černoši a 18 % byli běloši. Patnáct procent pacientů bylo identifikováno jako Hispánci/Latinoameričané. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 545 buněk/mm³ (rozmezí 205-1 473). Ve 48. týdnu mělo 81,8 % (45/55 pacientů) nadále hladinu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po převedení na emtricitabin a tenofovir-alafenamid podávané s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací. U pacientů, kteří změnili léčbu, nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v laboratorních vyšetřeních lipidových parametrů nalačno.

Pacienti současně infikovaní HIV a HBV

V otevřené klinické studii GS-US-292-1249 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu podávaných s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací (E/C/F/TAF) u dospělých pacientů současně infikovaných HIV-1 a virem chronické hepatitidy B. Ze 72 pacientů bylo 69 před tím léčeno antiviroty obsahujícími TDF. Na začátku léčby E/C/F/TAF byl u 72 pacientů suprimován HIV (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) nejméně po dobu 6 měsíců, a to se suprese DNA HBV či bez ní, a tito pacienti měli kompenzované jaterní funkce. Průměrný věk byl 50 let (rozmezí 28-67), 92 % pacientů byli muži, 69 % pacientů byli běloši, 18 % byli černoši a 10 % byli Asiaté. Průměrný počet buněk CD4+ na vstupu byl 636 buněk/mm³ (rozmezí 263-1498). U 86 % pacientů (62 ze 72) byl suprimován HBV (DNA HBV < 29 IU/ml) a 42 % (30 ze 72) bylo na vstupu HBeAg pozitivních.

Z pacientů, kteří byli na vstupu HBeAg pozitivní, bylo v týdnu 48 dosaženo sérokonverze na anti-HBe u 1 ze 30 (3,3 %). Z pacientů, kteří byli na vstupu HBsAg pozitivní, bylo v týdnu 48 dosaženo sérokonverze na anti-HBs u 3 ze 70 (4,3 %).

V týdnu 48 byl u 92 % pacientů (66 ze 72) zachován počet kopií HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po převedení na emtricitabin a tenofovir-alafenamid podávaný s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací. Průměrná změna počtu buněk CD4+ oproti výchozímu stavu v týdnu 48 byla -2 buněk/mm³. Dvaadvadesát procent pacientů (66 ze 72 pacientů) mělo v týdnu 48

HBV DNA < 29 IU/ml, což bylo zjištěno analýzou typu „missing = failure“ (chybějící údaje = selhání). Z 62 pacientů, u nichž byl na vstupu HBV suprimován, jich 59 zůstalo suprimovaných a u 3 pacientů chyběly údaje. Z 10 pacientů, u nichž nebyl na vstupu HBV suprimován (DNA HBV $\geq$ 29 IU/ml), u 7 došlo k supresi, u 2 zůstal virus detekovatelný a u 1 pacienta chyběly údaje.

Existují omezené klinické údaje o použití E/C/F/TAF u pacientů současně infikovaných HIV/HBV, kteří dosud nepodstoupili léčbu.

Změny v parametrech kostní minerální denzity

Ve studiích u dosud neléčených pacientů vykazoval emtricitabin+tenofovir-alafenamid podávaný s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací během 144týdenní léčby v porovnání s kombinací E/C/F/TDF menší snížení kostní minerální denzity (BMD) podle analýzy měření proximálního konce femuru (průměrná změna -0,8 % oproti -3,4 %, $p < 0,001$) a lumbální páteře (průměrná změna -0,9 % oproti -3,0 %, $p < 0,001$) metodou rentgenové absorbometrie s duální energií (DXA). V separátní studii vykazoval emtricitabin+tenofovir-alafenamid podávaný s darunavirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací během 48týdenní léčby také menší snížení BMD (podle analýzy měření proximálního konce femuru a lumbální páteře metodou DXA) v porovnání s darunavirem, kobicistatem, emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem.

Ve studii s virologicky suprimovanými dospělými pacienty bylo 96 týdnů po převodu na emtricitabin/tenofovir-alafenamid z režimu obsahujícího TDF zaznamenáno zlepšení BMD v porovnání s minimálními změnami při pokračování režimu obsahujícího TDF podle analýzy měření proximálního konce femuru (průměrná změna v porovnání s výchozím stavem 1,9 % oproti -0,3 %, $p < 0,001$) a lumbální páteře (průměrná změna v porovnání s výchozím stavem 2,2 % oproti -0,2 %, $p < 0,001$) metodou DXA.

Ve studii s virologicky suprimovanými dospělými pacienty se BMD v průběhu 48 týdnů po převedení z režimu obsahujícího abakavir/lamivudin na emtricitabin/tenofovir-alafenamid v porovnání s ponecháním režimu obsahujícího abakavir/lamivudin významně nezměnila, jak bylo zjištěno analýzou měření proximálního konce femuru metodou DXA (průměrná změna v porovnání s výchozím stavem 0,3 % oproti 0,2 %, $p = 0,55$) a lumbální páteře (průměrná změna v porovnání s výchozím stavem 0,1 % oproti <0,1 %, $p = 0,78$).

Změny v parametrech renální funkce

Ve studiích u dosud neléčených pacientů vykazoval emtricitabin+tenofovir-alafenamid podávaný s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací během 144týdenní léčby nižší účinek na parametry renální bezpečnosti (hodnoty eGFR_{CG} a poměr bílkoviny a kreatininu v moči po 144 týdnech léčby a poměr albuminu a kreatininu v moči po 96 týdnech léčby) v porovnání s kombinací E/C/F/TDF. Až do konce 144týdenní léčby žádný z pacientů neukončil léčbu kombinací E/C/F/TAF z důvodu renální nežádoucí příhody vzniklé v průběhu léčby, zatímco léčbu kombinací E/C/F/TDF ukončilo 12 pacientů ($p < 0,001$).

V separátní studii u dosud neléčených pacientů vykazoval emtricitabin+tenofovir-alafenamid podávaný s darunavirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací během 48týdenní léčby nižší účinek na parametry renální bezpečnosti v porovnání s darunavirem a kobicistatem podávanými v kombinaci s emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem (viz také bod 4.4).

Ve studii s virologicky suprimovanými dospělými pacienty byly hodnoty tubulární proteinurie u pacientů převedených na režim s emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem v porovnání s pacienty, u kterých byl ponechán výchozí režim obsahující abakavir/lamivudin, podobné. V týdnu 48 byl medián procentuální změny poměru retinol vázajícího proteinu ke kreatininu v moči 4 % ve skupině s emtricitabinem/tenofovir-alafenamidem a 16 % u pacientů, jimž byl ponechán režim obsahující abakavir/lamivudin; a u poměru beta-2 mikroglobulinu ke kreatininu v moči byl medián procentuální změny 4 % oproti 5 %.

Pediatrická populace

Ve studii GS-US-292-0106 byly hodnoceny účinnost, bezpečnost a farmakokinetika emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu v otevřené studii, v níž byl podáván 50 dosud neléčeným dospívajícím pacientům infikovaným HIV-1, emtricitabin a tenofovir-alafenamid (10 mg) s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací. Pacienti měli průměrný věk 15 let (rozmezí: 12–17), 56 % byly ženy, 12 % Asiaté a 88 % černoši. Ve výchozím stavu byl medián hladiny plazmatické HIV-1 RNA 4,7 log₁₀ kopií/ml, medián počtu CD4⁺ buněk byl 456 buněk/mm³ (rozmezí: 95–1 110) a medián CD4⁺% byl 23 % (rozmezí: 7–45 %). Celkem 22 % mělo výchozí plazmatickou hladinu HIV-1 RNA > 100 000 kopií/ml. Ve 48 týdnech 92 % (46/50) dosáhlo hladiny HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, což byla míra odpovědi podobná jako ve studiích s dosud neléčenými dospělými infikovanými HIV-1. Průměrné zvýšení počtu CD4⁺ buněk oproti výchozímu stavu v týdnu 48 bylo 224 buněk/mm³. Do týdne 48 nebyla zjištěna nově vzniklá rezistence na E/C/F/TAF.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím emtricitabin/tenofovir-alafenamid u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV-1 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je emtricitabin rychle a rozsáhle absorbován, přičemž maximální plazmatické koncentrace jsou dosahovány za 1 až 2 hodiny po podání dávky. Po podání více perorálních dávek emtricitabinu 20 subjektům infikovaným HIV-1 byly maximální (průměr ± SD) plazmatické koncentrace emtricitabinu ($C_{\max}$) v ustáleném stavu $1,8 \pm 0,7$ µg/ml a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace-čas během 24hodinového dávkovacího intervalu (AUC) byla $10,0 \pm 3,1$ µg•h/ml. Průměrná minimální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu za 24 hodin po podání dávky byla rovna nebo vyšší než průměrná *in vitro* hodnota IC₉₀ pro aktivitu anti-HIV-1.

Pokud byl emtricitabin podáván spolu s jídlem, systémová expozice emtricitabinu nebyla ovlivněna.

Po podání jídla byly u zdravých subjektů pozorovány maximální plazmatické koncentrace přibližně za 1 hodinu po podání dávky tenofovir-alafenamidu podaného jako F/TAF (25 mg) nebo E/C/F/TAF (10 mg). Průměrné hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{last}, (průměr ± SD) při podání s jídlem po jedné dávce tenofovir-alafenamidu 25 ml podávaného v emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu byly $0,21 \pm 0,13$ µg•h/ml, resp. $0,25 \pm 0,11$ µg•h/ml. Průměrné hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{last} po jedné dávce 10 mg tenofovir-alafenamidu podaného jako E/C/F/TAF byly $0,21 \pm 0,10$ µg/ml a $0,25 \pm 0,08$ µg•h/ml.

Oproti stavu nalačno vedlo podání tenofovir-alafenamidu s tučným jídlem (přibližně 800 kcal, 50 % tuku) ke snížení $C_{\max}$ (15-37 %) tenofovir-alafenamidu a zvýšení AUC_{last} (17–77 %).

Distribuce

Vazba emtricitabinu na lidské proteiny plazmy byla *in vitro* < 4 % a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí 0,02-200 µg/ml. Při maximální koncentraci v plazmě byl průměrný poměr koncentrací v plazmě ku koncentracím v krvi ~ 1,0 a průměrný poměr koncentrací ve spermatu ku koncentracím v plazmě byl ~ 4,0.

In vitro vazba tenofoviru na lidské plazmatické proteiny je < 0,7 % a je nezávislá na koncentraci v rozmezí 0,01-25 µg/ml. *Ex vivo* vazba tenofovir-alafenamidu na lidské plazmatické proteiny u vzorků získaných během klinických studií byla přibližně 80 %.

Biotransformace

Studie *in vitro* naznačují, že emtricitabin není inhibítozem enzymů lidského CYP. Po podání [¹⁴C]emtricitabinu se celá dávka emtricitabinu vyloučila močí (~ 86 %) a stolicí (~ 14 %). 13 % dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři možné metabolity. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci poloviny thiolu, přičemž vzniká 3'-sulfoxid diastereoisomer (~ 9 % dávky), a konjugaci s kyselinou glukuronovou, přičemž vzniká 2'-O-glukuronid (~ 4 % dávky). Nebyly identifikovány žádné jiné metabolity.

Metabolismus je hlavní cestou eliminace tenofovir-alafenamidu u lidí a podléhá mu > 80 % perorální dávky. *In vitro* studie prokázaly, že tenofovir-alafenamid je metabolizován na tenofovir (hlavní metabolit) katepsinem A v PBMC (zahrnujících lymfocyty a dalších cílové buňky HIV) a makrofázích; a karboxylesterázou-1 v hepatocytech. *In vivo* je tenofovir-alafenamid hydrolyzován v buňkách na tenofovir (hlavní metabolit), který je fosforylován na aktivní metabolit tenofovir-difosfát. V klinických studiích u lidí vedla perorální dávka 10 mg tenofovir-alafenamidu (podávaného spolu s emtricitabinem, elvitegravirem a kobicistatem) k > 4násobně vyšším koncentracím tenofovir-difosfátu v PBMC a o > 90 % nižším koncentracím tenofoviru v plazmě v porovnání s perorální dávkou 245 mg tenofovir-disoproxil (ve formě fumarátu) (podávaného spolu s emtricitabinem, elvitegravirem a kobicistatem).

In vitro není tenofovir-alafenamid metabolizován enzymy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6. Tenofovir-alafenamid je minimálně metabolizován enzymem CYP3A4. Po současném podání se středně silným induktorem CYP3A efavirenzem nebyla testovaná expozice tenofovir-alafenamidu významně ovlivněna. Po podání tenofovir-alafenamidu vykázala plazmatická [¹⁴C]-radioaktivita profil závislý na čase s tenofovir-alafenamidem jako hojně zastoupenou sloučeninou v úvodních několika hodinách a kyselinou močovou ve zbývajícím časovém období.

Eliminace

Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami, přičemž celá dávka se objeví částečně v moči (přibližně 86 %) a částečně ve stolicí (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.

Renální exkrece intaktního tenofovir-alafenamidu je vedlejší cesta metabolismu s < 1 % dávky eliminované v moči. Tenofovir-alafenamid je eliminován hlavně po metabolismu na tenofovir. Tenofovir-alafenamid a tenofovir mají medián poločasu v plazmě 0,51. resp. 32,37 hodin. Tenofovir je ledvinami eliminován glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí.

Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

Věk, pohlaví a etnikum

U emtricitabinu nebo tenofovir-alafenamidu nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu věku, pohlaví nebo etnického původu.

Pediatrická populace

Expozice emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu (podávaného spolu s elvitegravirem a kobicistatem) dosažená u 24 pediatrických pacientů ve věku 12 až < 18 let, kteří dostávali emtricitabin a tenofovir-alafenamid spolu s elvitegravirem a kobicistatem ve studii GS-US-292-0106, byly podobné expozicím dosaženým u dosud neléčených dospělých (tabulka 7).

Tabulka 7: Farmakokinetika emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu u dospívajících a dospělých dosud neléčených antiretrovirotiky

	Dospívající			Dospělí		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát

FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir-alafenamid-fumarát; TFV = tenofovir

N/A = neuplatňuje se

Data jsou uvedena jako průměr (%CV).

^a n = 24 dospívajících (GS-US-292-0106); n = 19 dospělých (GS-US-292-0102)

^b n = 23 dospívajících (GS-US-292-0106, populační farmakokinetická analýza)

^c n = 539 (TAF) nebo 841 (TFV) dospělých (GS-US-292-0111 a GS-US-292-0104, populační farmakokinetická analýza)

Porucha funkce ledvin

Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tenofovir-alafenamidu nebo tenofoviru mezi zdravými jedinci a pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl ≥ 15 ml/mina < 30 ml/min) ve studii fáze 1 s tenofovir-alafenamidem. V separátní studii fáze 1 s emtricitabinem samotným byla průměrná systémová expozice emtricitabinu vyšší u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) než u pacientů s normální funkcí ledvin (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min) nebyla stanovena.

Expozice emtricitabinu a tenofoviru u 12 pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze, kteří ve studii GS-US-292-1825 dostávali emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací (E/C/F/TAF), byla významně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tenofovir-alafenamidu u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze, kteří dostávali emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací (viz bod 4.8).

Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o emtricitabinu nebo tenofovir-alafenamid u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) bez dlouhodobé hemodialýzy. Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu u těchto pacientů nebyla stanovena.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u subjektů s poruchou funkce jater, nicméně emtricitabin není významně metabolizován jaterními enzymy, takže vliv poruchy funkce jater by měl být omezený.

Nebyly pozorovány klinicky významné změny ve farmakokinetice tenofovir-alafenamidu nebo jeho metabolitu tenofoviru u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou celkové plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu a tenofoviru nižší než koncentrace pozorované u jedinců s normální funkcí jater. Zváží-li se vazba na bílkoviny, jsou plazmatické koncentrace nevázaného (volného) tenofovir-alafenamidu u těžké poruchy funkce jater podobné jako u normální funkce jater.

Pacienti se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C

Farmakokinetika emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu u pacientů se souběžnou infekcí HBV a/nebo HCV nebyla dostatečně vyhodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje u emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Bylo prokázáno, že emtricitabin má nízký kancerogenní potenciál u myši a potkanů.

Neklinické studie s tenofovir-alaftenamidem u potkanů a psů odhalily, že kosti a ledviny jsou primárními cílovými orgány toxicity. Kostní toxicita byla pozorována jako snížená kostní minerální denzita u potkanů a psů při expozicích tenofovirem minimálně čtyřikrát vyšších než jaké jsou očekávány po podání emtricitabinu/tenofovir-alaftenamidu. Minimální infiltrace histiocytů byla přítomna v oku psů, kterým byl podáván tenofovir-alaftenamid a tenofovir v dávkách přibližně 4krát, resp. 17krát vyšších, než jsou dávky očekávané po podání emtricitabinu/tenofovir-alaftenamidu.

Tenofovir-alaftenamid nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity.

Protože expozice tenofovirem u potkanů a myši po podání tenofovir-alaftenamidu je oproti tenofovir-disoproxil-fumarátu nižší, byly studie kancerogenity a perinatální a postnatální studie u potkanů provedeny pouze s tenofovir-disoproxil-fumarátem. V konvenčních studiích kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity nebylo zjištěno žádné zvláštní riziko 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-fumarát snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při maternálně toxických dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

200 mg/10 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Černý oxid železitý (E 172)

200 mg/25 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistry

21 měsíců

HDPE lahvička

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

HDPE lahvička

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

200 mg/10 mg potahované tablety

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s bílým neprůhledným polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem spolu s vysoušedlem obsahující 30 a 90 potahovaných tablet.

200 mg/25 mg potahované tablety

Blistr (OPA/Al/PE/vysoušedlo/HDPE-Al/PE) obsahující 30 a 90 potahovaných tablet.

Perforovaný jednodávkový blistr (OPA/Al/PE/vysoušedlo/HDPE-Al/PE) obsahující 30x1 a 90x1 potahovaných tablet.

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s bílým neprůhledným polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem spolu s vysoušedlem obsahující 30 a 90 potahovaných tablet.

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

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ireland

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

200 mg/10 mg potahované tablety

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg potahované tablety

EU/1/25/1952/003

EU/1/25/1952/004

EU/1/25/1952/005

EU/1/25/1952/006

EU/1/25/1952/007

EU/1/25/1952/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: {DD. měsíc RRRR}

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

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 / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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 (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR 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 (MAH) 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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg potahované tablety
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 10 mg tenofovir-alafenamidu ve formě tenofovir-alafenamid-monofumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

90 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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

emtricitabine/tenofovir alafenamide viatris 200 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg potahované tablety
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 10 mg tenofovir-alafenamidu ve formě tenofovir-alafenamid-monofumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

90 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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg potahované tablety
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 25 mg tenofovir-alafenamidu ve formě tenofovir-alafenamid-monofumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
30 x 1 potahovaná tableta
90 x 1 potahovaná tableta

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

emtricitabine/tenofovir alafenamide viatris 200 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 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**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg potahované tablety
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

[Pro jednodávkové blistry]
Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg potahované tablety
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 25 mg tenofovir-alafenamidu ve formě tenofovir-alafenamid-monofumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA 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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

emtricitabine/tenofovir alafenamide viatris 200 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg potahované tablety
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 25 mg tenofovir-alafenamidu ve formě tenofovir-alafenamid-monofumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA 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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

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 uživatele

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg potahované tablety
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg potahované tablety
emtricitabin/tenofovir-alafenamid

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 jí 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 alafenamide Viatris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris užívat
3. Jak se přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris a k čemu se používá

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris obsahuje dvě léčivé látky:

- **emtricitabin**, antiretrovirotikum typu známého jako nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI)
- **tenofovir-alafenamid**, antiretrovirotikum typu známého jako nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI)

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris blokuje účinek reverzní transkriptázy, což je enzym, který je nutný pro rozmnožování viru. Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris proto snižuje množství viru HIV ve Vašem těle.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris v kombinaci s jinými léky je určen k **léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV-1)** u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 35 kg.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris užívat

Neužívejte přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

- **jestliže jste alergický(á) na emtricitabin, tenofovir-alafenamid** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).

Upozornění a opatření

Během léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris musíte zůstat pod dohledem svého lékaře.

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

Před užitím přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se porad'te se svým lékařem:

- **Jestliže máte problémy s játry nebo prodělal(a)-li jste jaterní onemocnění, včetně hepatitidy (zánětu jater).** U pacientů s jaterním onemocněním včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni antiretroviroty, je vyšší riziko výskytu závažných a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže trpíte infekcí virem hepatitidy B, Váš lékař pečlivě zváží nejlepší léčebný režim pro Vás.

Jestliže trpíte infekcí virem hepatitidy B, mohou se jaterní problémy zhoršit poté, co přestanete přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris užívat. Nepřestávejte užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem: viz bod 3, *Nepřestávejte užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.*
- Váš lékař se může rozhodnout, že Vám nepředepíše přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, pokud u Vás má virus určitou mutaci způsobující rezistenci, protože přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris v tom případě nemusí účinně snižovat množství HIV v těle.
- **Jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jestliže vyšetření ukazuje na problémy s ledvinami.** Při zahájení a během léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris Vám může lékař provádět krevní testy, aby sledoval funkci Vašich ledvin.

Během užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Jakmile začnete užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, sledujte:

- **známky zánětu nebo infekce**
- **bolest kloubů, ztuhlost nebo problémy s kostmi**

→ **Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to ihned svému lékaři.** Pro více informací si přečtete bod 4 *Možné nežádoucí účinky.*

Při dlouhodobém užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris se mohou objevit problémy s ledvinami (viz *Upozornění a opatření*).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nedávejte dětem ve věku 11 let nebo mladším nebo s tělesnou hmotností menší než 35 kg. Použití přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u dětí ve věku 11 let nebo mladších nebylo dosud zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

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 alafenamide Viatris a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit. Následkem toho může být změněna hladina přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nebo jiných přípravků ve Vaší krvi. To může způsobit, že léčivé přípravky přestanou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky. V některých případech může Váš lékař změnit dávkování přípravků a bude kontrolovat jejich hladiny v krvi.

Léky používané k léčbě hepatitidy B:

Neužívejte přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix s léky obsahujícími:

- **tenofovir-alafenamid**
- **tenofovir-disoproxil**
- **lamivudin**
- **adefovir-dipivoxil**

→ **Informujte svého lékaře**, pokud užíváte kterýkoli z těchto léků.

Další druhy léků:

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- **antibiotika**, používaná k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy, která obsahují:
 - rifabutin, rifampicin a rifapentin
- **antivirotika**, používaná k léčbě HIV:
 - emtricitabin a tipranavir
- **antikonvulziva**, používaná k léčbě epilepsie, jako například:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital a fenytoin
- **rostlinné přípravky** používané k léčbě deprese a úzkosti obsahující:
 - třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

→ **Informujte svého lékaře, jestliže užíváte kterýkoli z těchto léků nebo jakýkoli jiný lék.**

Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

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.
- Pokud otěhotníte, informujte o tom neprodleně svého lékaře a zeptejte se ho na potenciální přínosy a rizika antiretrovirové léčby pro Vás a Vaše dítě.

Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix, 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 alafenamide Viatrix nekojte, protože jedna z léčivých látek obsažených v tomto léčivu přechází do mateřského mléka.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poraďte se co nejdříve se svým lékařem**.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix může být příčinou závratí. Pocítíte-li při užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix závratě, neříďte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 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 je:

Dospělí: jedna tableta denně s jídlem nebo bez jídla

Dospívající ve věku 12 let a starší s tělesnou hmotností minimálně 35 kg: jedna tableta denně s jídlem nebo bez jídla

Vzhledem k hořké chuti se nedoporučuje tabletu kousat nebo drtit.

Máte-li potíže se spolknutím tablety vcelku, můžete ji rozdělit na poloviny a užít jednu polovinu po druhé, čímž zajistíte, že užijete celou dávku. Rozdělené tablety neuchovávejte.

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.

Jestliže podstupujete dialýzu, užijte svou denní dávku přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris po dokončení dialýzy.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, než jste měl(a)

Pokud požijete větší než doporučenou dávku přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, můžete mít vyšší riziko nežádoucích účinků tohoto léku (viz bod 4 *Možné nežádoucí účinky*).

Vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Vezměte s sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Jestliže jste vynechal(a) dávku:

- **Jestliže si vzpomenete do 18 hodin od doby,** kdy přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris obvykle užíváte, vezměte si tabletu co nejdříve. Další dávku užijte v obvyklou dobu.
- **Jestliže si vzpomenete až za 18 hodin nebo více od doby,** kdy přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris obvykle užíváte, pak vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu.

Zvracíte-li za méně než 1 hodinu po užití přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, užijte další tabletu.

Nepřestávejte užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Nepřestávejte užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Ukončení léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris může nepříznivě ovlivnit to, jak bude léčba účinkovat. Jestliže léčbu přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris z nějakého důvodu ukončíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete znovu užívat tablety přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Jestliže Vám zásoba přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris začne docházet, obstarejte si včas další přípravek od svého lékaře nebo lékárníka. Je to velmi důležité, neboť množství

viru se může při přerušení užívání přípravku, a to i na několik dnů, významně zvýšit. Může pak být obtížnější onemocnění léčit.

Trpíte-li jak HIV infekcí, tak hepatitidou B, je velmi důležité neukončovat užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix, 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 může ukončení léčby vést ke zhoršení hepatitidy, které může být životohrožující.

→ **Ihned 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: ihned informujte svého lékaře

- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s infekcí HIV v pokročilém stádiu (AIDS) a kteří prodělali oportunní infekce v minulosti (infekce objevující se u lidí se slabým imunitním systémem) se mohou známky a příznaky zánětu z dřívějších infekcí objevit brzy po zahájení antiretrovirové léčby. 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.
- **Autoimunitní onemocnění** (imunitní systém napadá zdravou tělesnou tkáň) se mohou také objevit poté, co začnete užívat léky k léčbě infekce HIV. Autoimunitní onemocnění se mohou objevit měsíce po zahájení léčby. Sledujte jakékoli příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako je:
 - svalová slabost,
 - slabost začínající v rukách a nohách a směřující nahoru do trupu,
 - pocit bušení srdce, třes nebo zvýšená aktivita.

→ **Jestliže zaznamenáte nežádoucí účinky uvedené výše, ihned informujte svého lékaře.**

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- pocit na zvracení (*nauzea*)

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout méně než 1 z 10 pacientů)

- neobvyklé sny
- bolest hlavy
- závratě
- průjem
- zvracení
- bolest břicha
- nadýmání (*plynatost*)
- vyrážka
- únava

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout méně než 1 ze 100 pacientů)

- nízký počet červených krvinek (*anémie*)
- problémy s trávením vedoucí k nepříjemným pocitům po jídle (*dyspepsie*)
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla (*angioedém*)
- svědění (*pruritus*)
- kopřivka
- bolest kloubů (*artralgie*)

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků v závažné míře, informujte svého lékaře.

Jiné účinky, které se mohou vyskytnout během léčby HIV

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

- **Problémy s kostmi.** U některých pacientů užívajících kombinované antiretrovirové přípravky, jako je přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, 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 v kyčelním, kolenním, ramenním)
 - 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 alafenamide Viatris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Blistry: Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Lahvičky: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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 alafenamide Viatris obsahuje

Léčivými látkami jsou emtricitabin a tenofovir-alafenamid.

Jedna potahovaná tableta přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris obsahuje 200 mg emtricitabinu a 10 mg tenofovir-alafenamidu ve formě tenofovir-alafenamid-monofumarátu nebo 200 mg emtricitabinu a 25 mg tenofovir-alafenamidu ve formě tenofovir-alafenamid-monofumarátu.

Dalšími složkami jsou

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), černý oxid železitý (E 172) (pouze potahované tablety 200 mg/10 mg), makrogol, mastek, hlinitý lak indigokarmínu (E 132) (pouze potahované tablety 200 mg/25 mg).

Jak přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg potahované tablety (tablety) jsou šedé, obdélníkové, bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami, o rozměrech přibližně 15 mm x 7 mm, na jedné straně tablety je vyraženo „ET 1“ a na druhé straně V.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg potahované tablety (tablety) jsou modré, obdélníkové, bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami o rozměrech přibližně 15 mm x 7 mm, na jedné straně tablety je vyraženo „ET 2“ a na druhé straně V.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je dodáván v lahvičkách obsahujících 30 a 90 potahovaných tablet (s vysoušedlem silikagel, který musí být uchováván v lahvičce, protože pomáhá chránit tablety). Vysoušedlo silikagel je obsaženo v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k užití.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabičky obsahující 1 lahvičku s 30 a 90 potahovanými tabletami.

Pro sílu 200 mg/25 mg jsou také k dispozici v krabičce obsahující blistry s 30 a 90 potahovanými tabletami a perforované jednodávkové blistry s 30x1 a 90x1 potahovanou tabletou.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH GmbH

Tel: + 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. Z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

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

Latvija
Viatris SIA
Tel: + 371 676 055 80

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{měsíc RRRR}>.

Další zdroje informací

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