

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba infekce HIV-1

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

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je rovněž indikován k léčbě dospívajících s infekcí HIV-1 a rezistencí k NRTI nebo toxicitami, kde není možné použití látek první volby (viz bod 4.2, 4.4 a 5.1).

Preexpoziční profylaxe (PrEP)

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je v kombinaci s bezpečnějšími sexuálními praktikami indikován k preexpoziční profylaxi ke snížení rizika pohlavně získané infekce HIV-1 u dospělých a dospívajících s vysokým rizikem (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Použití přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Léčba infekce HIV-1 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 35 kg: Jedna tableta jednou denně.

Prevence infekce HIV-1 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 35 kg: Jedna tableta jednou denně.

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

souhrnech údajů pro tyto přípravky.

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

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

Zvláštní populace

Starší populace

Není potřeba žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Emtricitabin a tenofovir jsou eliminovány renální exkrecí a expozice emtricitabinu a tenofoviru je vyšší u jedinců s renální dysfunkcí (viz body 4.4 a 5.2).

Dospělí s poruchou funkce ledvin

U jedinců s clearance kreatininu (CrCl) < 80 ml/min se přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka má používat pouze v případě, že potenciální přínos převažuje možné riziko. Viz Tabulka 1.

Tabulka 1: Doporučené dávkování u dospělých s poruchou funkce ledvin

	Léčba infekce HIV-1	Preexpoziční profylaxe
Lehká porucha funkce ledvin (CrCl 50-80 ml/min)	Omezené množství údajů z klinických studií podporuje podávání dávky jednou denně (viz bod 4.4).	Omezené množství údajů z klinických studií podporuje podávání dávky jednou denně u jedinců, kteří nejsou infikováni HIV-1 s CrCl 60-80 ml/min. Použití se nedoporučuje u jedinců, kteří nejsou infikováni HIV-1 s CrCl < 60 ml/min, protože u této populace nebyl přípravek studován (viz body 4.4 a 5.2).
Středně těžká porucha funkce ledvin (CrCl 30-49 ml/min)	Na základě modelů farmakokinetických údajů s jednorázovou dávkou emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu u jedinců, kteří nejsou infikováni HIV s různým stupněm poruch funkce ledvin, se doporučuje podávání každých 48 hodin (viz bod 4.4).	U této populace se nedoporučuje.
Těžká porucha funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti	Nedoporučuje se, protože odpovídající redukce dávky nelze dosáhnout pomocí kombinované tablety.	U této populace se nedoporučuje.

Pediatrická populace s poruchou funkce ledvin

Používání u jedinců do 18 let a poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu u dětí ve věku do 12 let nebyla stanovena (viz bod 5.2).

Způsob podání

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

Potahované tablety je možné rozpustit v přibližně 100 ml vody, pomerančového nebo hroznového džusu a ihned užít.

4.3 Kontraindikace

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

Užívání pro preexpozici profylaxi u jedinců s neznámým nebo pozitivním stavem HIV-1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s HIV-1 obsahujícím mutace

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

Celková strategie prevence infekce HIV-1

Emtricitabin/tenofovir-disoproxil není vždy účinný při prevenci HIV-1. Doba nástupu ochrany po zahájení užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka není známa.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka má být používán k preexpozici profylaxi pouze jako součást celkové strategie prevence infekce HIV-1, včetně použití jiných preventivních opatření proti HIV-1 (např. důsledné a správné používání kondomů, znalost stavu HIV-1, pravidelné testování jiných sexuálně přenosných infekcí).

Riziko rezistence u pacientů s nezjištěnou infekcí HIV-1

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se má používat pouze ke snížení rizika získání infekce HIV-1 u jedinců, u kterých bylo potvrzeno, že jsou HIV negativní (viz bod 4.3). Během užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka k preexpozici profylaxi je nutné jedince v pravidelných intervalech opakovaně testovat na negativitu HIV (nejméně jednou za 3 měsíce) použitím kombinovaného testu antigen/protilátka.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka samotný nepředstavuje kompletní režim léčby infekce HIV-1 a u osob s nezjištěnou infekcí HIV-1, kteří užívají pouze přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, se objevily HIV-1 rezistentní mutace. Existují-li klinické symptomy odpovídající akutní virové infekci a podezření na nedávnou expozici virem HIV-1 (< 1 měsíc), použití přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka musí být odloženo nejméně o jeden měsíc a před zahájením preexpozici profylaxe přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je nutné znovu ověřit stav HIV-1.

Význam dodržování dávkování

Účinnost přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka při snižování rizika nákazy *HIV-1* silně souvisí s dodržováním dávkování, jak bylo prokázáno na základě měřitelné hladiny léčiva v krvi (viz bod 5.1).

Jedinci, kteří nejsou infikováni HIV-1, mají být v častých intervalech poučeni, že musí přesně dodržovat denní doporučené dávkovací schéma přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Pacienti infikováni virem hepatitidy B nebo C

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

virem hepatitidy B (HBV) nebo hepatitidy C (HCV).

U pacientů s infekcí HBV nebo HCV nebyla stanovena bezpečnost a účinnost emtricitabinu/tenofovir-disoproxil pro preexpozici profylaxi.

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

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

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

Onemocnění jater

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

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

Účinky na funkci ledvin a na kosti u dospělých

Účinky na funkci ledvin

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

Sledování funkce ledvin

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

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

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

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

Postup při renálních abnormalitách u pacientů infikovaných HIV-1

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

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

Postup při renálních abnormalitách u preexpoziční profylaxe

Emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyl studován u jedinců, kteří nejsou infikováni HIV-1 a mají clearance kreatininu < 60 ml/min, a proto se jeho podávání u této populace nedoporučuje. Je-li u osob užívajících přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka za účelem preexpoziční profylaxe hladina sérových fosfátů $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) nebo je-li clearance kreatininu snížena na < 60 ml/min, má se do jednoho týdne znovu vyhodnotit funkce ledvin, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). U osob, u kterých clearance kreatininu klesla na < 60 ml/min nebo hladiny sérových fosfátů klesly $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), se má také zvážit přerušení léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Přerušení léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

Účinky na kosti

Kostní abnormality, jako je osteomalacie, které se mohou projevit jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a které mohou občas přispívat ke vzniku zlomenin, mohou souviset s proximální renální tubulopatií vyvolanou tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.8).

Existuje-li podezření na kostní abnormality nebo jsou zjištěny kostní abnormality, má být zajištěna příslušná konzultace.

Léčba infekce HIV-1

Snížení kostní hustoty (*bone mineral density*, BMD) bylo u tenofovir-disoproxilu pozorováno v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích trvajících až 144 týdnů u pacientů infikovaných HIV nebo HBV. Tyto poklesy BMD se obvykle zlepšily po přerušení léčby.

V jiných studiích (prospektivní a průřezové) bylo nejvýraznější snížení BMD pozorováno u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem v rámci léčebného režimu obsahujícího potencovaný inhibitor proteázy. Celkově s ohledem na kostní abnormality spojené s tenofovir-disoproxilem a omezení dlouhodobých údajů o dopadu tenofovir-disoproxilu na zdraví kostí a riziko zlomenin mají být u pacientů s osteoporózou nebo s anamnézou zlomenin kostí zváženy jiné dostupné terapeutické režimy.

Preexpoziciční profylaxe

V klinických studiích s jedinci, kteří nejsou infikováni HIV-1, byl pozorován mírný pokles BMD. Ve studii s 498 muži se změny v BMD ve srovnání s výchozími hodnotami pohybovaly od -0,4 % do -1,0 % v celkovém proximálním femuru, páteři, krčku a trochanteru femuru u mužů užívajících denně profylakticky emtricitabin/tenofovir-disoproxil (n = 247) oproti skupině užívající placebo (n = 251).

Účinky na funkci ledvin a na kosti u pediatrické populace

Dlouhodobé účinky tenofovir-disoproxilu na ledviny a kosti během léčby infekce HIV-1 u pediatrické populace a údaje o dlouhodobých účincích emtricitabinu/tenofoviru na ledviny a kosti při použití pro preexpoziciční profylaxi u neinfikovaných dospívajících nejsou zcela jasné (viz bod 5.1). Kromě toho nelze plně zaručit reverzibilitu renální toxicity po ukončení podávání tenofovir disoproxilu k léčbě infekce HIV-1 nebo po ukončení podávání emtricitabinu/tenofoviru pro preexpoziciční profylaxi.

Pro zvážení poměru přínosu/rizika použití emtricitabinu/tenofoviru při léčbě infekce HIV-1 nebo při preexpoziciční profylaxi u jednotlivých případů, rozhodnutí o vhodném sledování během léčby (včetně rozhodnutí ukončit léčbu) a zvážení potřeby suplementace se doporučuje multidisciplinární přístup.

Při použití přípravku emtricitabinu/tenofoviru pro preexpoziciční profylaxi se má při každé návštěvě znovu posoudit stav pacientů, aby bylo jisté, že jsou i nadále ohroženi vysokým rizikem infekce HIV-1. Riziko infekce HIV-1 má být zváženo s ohledem na možné účinky dlouhodobého užívání emtricitabinu/tenofoviru na ledviny a na kosti.

Účinky na funkci ledvin

V klinické studii GS US 104 0352 byly hlášeny nežádoucí účinky odpovídající proximální renální tubulopatii u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 2 až < 12 let (viz body 4.8 a 5.1).

Sledování funkce ledvin

Funkce ledvin (clearance kreatininu a hladina sérových fosfátů) má být vyhodnocena před zahájením podávání emtricitabinu/tenofoviru pro léčbu infekce HIV-1 nebo pro preexpoziciční profylaxi a během léčby má být sledována, stejně jako u dospělých (viz výše).

Postup při renálních abnormalitách

Je-li u pediatrických pacientů užívajících přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hladina sérových fosfátů < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), má se funkce ledvin do jednoho týdne znovu vyhodnotit, včetně stanovení koncentrace glukosy a draslíku v krvi a koncentrace glukosy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie).

Vznikne-li podezření na abnormální funkci ledvin nebo je zjištěna abnormální funkce ledvin, má být zajištěna konzultace s nefrologem a má se zvážit přerušení užívání emtricitabinu/tenofoviru. Přerušení užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se má také zvážit v případě progresivního zhoršení funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.

Souběžné podávání a riziko renální toxicity

Platí stejná doporučení jako u dospělých (viz níže Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky).

Porucha funkce ledvin

Používání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u jedinců mladších 18 let s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.2). Léčba přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se nemá zahajovat u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin a má být přerušena u pediatrických pacientů, u kterých se objeví porucha funkce ledvin během užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Účinky na kosti

Použití tenofovir-disoproxilu může způsobit snížení BMD. Účinky změn BMD, ke kterým došlo v souvislosti s podáváním tenofovir-disoproxilu, na dlouhodobý stav kostí a riziko zlomenin v budoucnosti jsou nejisté (viz bod 5.1).

Pokud byly u jakýchkoli pediatrických pacientů během užívání emtricitabinu/tenofoviru zjištěny kostní abnormality nebo existuje-li podezření na kostní abnormality, má být zajištěna konzultace s endokrinologem a/nebo nefrologem.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

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

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudin, didanosinu a zidovudin. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo trvalé. Tyto nálezy mají být zváženy 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 CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Oportunní infekce

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

Osteonekróza

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

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoických léčivých přípravků (viz bod 4.5). Je-li souběžné užívání přípravku s

nefrotoxickými látkami nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden.

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

U pacientů infikovaných HIV-1 léčených tenofovir-disoproxilem v kombinaci s ritonavirem nebo kobicistatem potencionovanými inhibitory proteázy bylo hlášeno vyšší riziko poruchy funkce ledvin. U těchto pacientů je nutné pečlivé sledování funkce ledvin (viz bod 4.5). U pacientů infikovaných HIV-1 s renálními rizikovými faktory má být souběžné podávání tenofovir-disoproxilu s potencionálním inhibitorem proteázy pečlivě vyhodnoceno.

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

Použití s ledipasvirem a sofosbuvirem, sofosbuvirem a velpatasvirem nebo sofosbuvirem, velpatasvirem a voxilaprevirem

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

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

Souběžné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu

Souběžné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Terapie trojkombinací nukleosidů

Existují údaje o vysoké míře virologického selhání a o výskytu rezistence, obojí v časném stadiu, když byl tenofovir-disoproxil podáván u pacientů infikovaných HIV-1 současně s lamivudinem a abakavirem, stejně jako s lamivudinem a didanosinem v dávkovacím režimu jednou denně. Lamivudin a emtricitabin si jsou strukturálně velmi podobné a farmakokinetika a farmakodynamika těchto dvou látek je rovněž podobná. Proto mohou být při podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka s třetím nukleosidovým analogem pozorovány stejné problémy.

Starší populace

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

Laktosa

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí

glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) 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.

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

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

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

Současné podávání se nedoporučuje

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

Didanosin

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

Léčivé přípravky eliminované ledvinami

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

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

Další interakce

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

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

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

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

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

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
	Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 až ↑ 59) C _{max} : ↑ 64 % (↑ 54 až ↑ 74) C _{min} : ↑ 59 % (↑ 49 až ↑ 70)	Jestliže nejsou k dispozici jiné alternativy, má být tato kombinace podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 až ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 až ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 až ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 až ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 až ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 až ↑ 197)	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 až ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (↑ 74 až ↑ 110)	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir	Sofosbuvir:	Není doporučena žádná

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
(90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 až ↑ 71) C_{max}: ↑ 61 % (↑ 51 až ↑ 72) C_{min}: ↑ 115 % (↑ 105 až ↑ 126)	úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 37 až ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 až ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 41 až ↑ 71) C_{min}: ↑ 301 % (↑ 257 až ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % -(↑ 20 až ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % (↑ 15 až ↑ 44) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a atazanaviru/ritonaviru můžou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
	Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55 % (↑ 43 až ↑ 68) C _{min} : ↑ 39 % (↑ 31 až ↑ 48)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 až ↓ 20) C _{max} : ↓ 38 % (↓ 46 až ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 35 až ↓ 11) C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 až ↑ 44) C _{max} : ↑ 55 % (↑ 45 až ↑ 66) C _{min} : ↑ 52 % (↑ 45 až ↑ 59)	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 až ↓ 22) C _{max} : ↓ 41 % (↓ 51 až ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % (↓ 41 až ↓ 17) C _{min} : ↑ 63 % (↑ 43 až ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a lopinaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
	C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % (↑ 27 až ↑ 57) C _{min} : ↔	ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21 % (↓ 58 až ↑ 48) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 až ↑ 45) C _{max} : ↑ 46 % (↑ 39 až ↑ 54) C _{min} : ↑ 70 % (↑ 61 až ↑ 79)	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14 až ↑ 67) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 až ↓ 43)	V případě současného podávání sofosbuviru/velpatasviru a efavirenzu se očekává pokles plazmatických koncentrací velpatasviru. Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s režimy obsahujícími efavirenz se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
	C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 až ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 až ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 až ↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53 až ↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100 až ↑ 143)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 až ↑ 46) C _{max} : ↑ 44 % (↑ 33 až ↑ 55) C _{min} : ↑ 84 % (↑ 76 až ↑ 92)	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
	Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	s tenofovir-disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Bezpečnost tenofovir-disoproxilu při použití se sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem a přípravkem optimalizujícím farmakokinetiku (např. ritonavirem nebo kobicistatem) nebyla stanovena. Tato kombinace může být podávána s opatrností a s častým sledováním funkce ledvin (viz bod 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 až ↑ 10) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 až ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 až ↑ 45) C_{min}: ↔	Není nutná žádná úprava dávkování.
Ribavirin/tenofovir-disoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 až ↑ 32) C_{max}: ↓ 5 % (↓ 11 až ↑ 1) C_{min}: NC	Není nutná žádná úprava dávkování ribavirinu.
Antivirotika proti herpetickým virům		

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Famciklovir/emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 až ↑ 11) C _{min} : NC Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 až ↑ 1) C _{min} : NC	Není nutná žádná úprava dávkování famcikloviru.
Antimykobakteriální přípravky		
Rifampicin/tenofovir-disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 až ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 až ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 až ↓ 9)	Není nutná žádná úprava dávkování.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Norgestimát/ethinylestradiol/tenofovir-disoproxil	Norgestimát: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 až ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 až ↑ 24) C _{min} : NC Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 až ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 až ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 až ↑ 6)	Není nutná žádná úprava dávkování norgestimátu/ethinylestradiolu.
IMUNOSUPRESIVA		
Takrolimus/tenofovir-disoproxil/emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 až ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 až ↑ 9) C _{min} : NC Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 až ↓ 5) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 až ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 až ↑ 27) C _{min} : NC	Není nutná žádná úprava dávkování takrolimu.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon/tenofovir-disoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 až ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 až ↑ 14) C _{min} : NC	Není nutná žádná úprava dávkování methadonu.

NC = nevypočtené

N/A = neuplatňuje se

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

² Hlavní cirkulující metabolit sofosbuviru.

³ Studie provedená s přidáním voxilapreviru v dávce 100 mg k dosažení expozičních podmínek předpokládaných u pacientů infikovaných HCV

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují

žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu spojené s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem. Studie reprodukční toxicity na zvířatech s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Proto podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka během těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Bylo prokázáno, že se emtricitabin a tenofovir vylučují do lidského mateřského mléka. Informace o účincích emtricitabinu a tenofoviru na novorozence/děti jsou nedostatečné. Proto se přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxilu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

Infekce HIV-1

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

Preexpoziční profylaxe

Ve dvou randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích (iPrEx, Partners PrEP), ve kterých byl emtricitabin/tenofovir-disoproxil podáván jedenkrát denně jako preexpoziční profylaxe 2 830 dospělým, kteří nebyli infikováni HIV-1, nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky v souvislosti s emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem. Pacienti byli dále sledováni po dobu s mediánem 71 týdnů, resp. 87 týdnů. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem ve studii iPrEx ve skupině s emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem byla bolest hlavy (1 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

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

Frekvence	Emtricitabin	Tenofovir-disoproxil
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>		
Časté:	neutropenie	
Méně časté:	anémie ²	
<i>Poruchy imunitního systému:</i>		
Časté:	alergické reakce	
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>		
Velmi časté:		hypofosfatemie ¹
Časté:	hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie	
Méně časté:		hypokalemie ¹
Vzácné:		laktátová acidóza
<i>Psychiatrické poruchy:</i>		
Časté:	insomnie, abnormální sny	
<i>Poruchy nervového systému:</i>		
Velmi časté:	bolest hlavy	závratě
Časté:	závratě	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>		
Velmi časté:	průjem, nauzea	průjem, zvracení, nauzea
Časté:	zvýšená hladina amylázy včetně zvýšené hladiny pankreatické amylázy, zvýšená hladina sérové lipázy, zvracení, bolest břicha, dyspepsie	bolest břicha, břišní distenze, flatulence
Méně časté:		pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>		
Časté:	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy v séru (AST) a/nebo zvýšená hladina alaninaminotransferázy v séru (ALT), hyperbilirubinemie	zvýšení hladin aminotransferáz
Vzácné:		jaterní steatóza, hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>		
Velmi časté:		vyrážka
Časté:	vezikulo-bulózní vyrážka, pustulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, vyrážka, svědění, kopřivka, změna barvy kůže (zvýšená pigmentace) ²	
Méně časté:	angioedém ³	
Vzácné:		angioedém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>		
Velmi časté:	zvýšená kreatinkináza	
Časté:		snížení kostní hustoty
Méně časté:		rhabdomyolýza ¹ , svalová slabost ¹
Vzácné:		osteomalacie (projevující se jako bolest kostí a občas přispívající ke vzniku fraktur) ^{1,3} , myopatie ¹
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>		
Méně časté:		zvýšení hladiny kreatininu, proteinurie, proximální renální tubulopatie včetně Fanconiho syndromu
Vzácné:		selhání ledvin (akutní a chronické), akutní tubulární nekróza, nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy) ³ , nefrogenní diabetes insipidus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>		
Velmi časté:		astenie
Časté:	bolest, astenie	

¹ Tento nežádoucí účinek může vzniknout jako následek proximální renální tubulopatie. Pokud toto onemocnění není

přítomno, není považován za kauzálně související s podáváním tenofovir-disoproxil.

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy funkce ledvin

Protože přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka může způsobit poškození ledvin, doporučuje se sledování funkce ledvin (viz bod 4.4). Proximální renální tubulopatie se obecně vyřešila nebo zlepšila po ukončení léčby tenofovir-disoproxilem. U některých pacientů, kteří byli infikováni HIV-1, se však clearance kreatininu úplně nevyřešila i přes přerušení léčby tenofovir-disoproxilem. Pacienti s rizikem poruchy funkce ledvin (jako jsou pacienti s výchozími renálními rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo pacienti léčení současně nefrotoxickými léky) mají zvýšené riziko neúplného obnovení funkce ledvin i přes ukončení léčby tenofovir-disoproxilem (viz bod 4.4).

Laktátová acidóza

Byly hlášeny případy laktátové acidózy u tenofovir-disoproxilů podávaného samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými. Pacienti s predispozičními faktory, jako jsou pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním nebo pacienti užívající souběžně podávané léky, o nichž je známo, že vyvolávají laktátovou acidózu, jsou ve zvýšené míře ohroženi závažnou laktátovou acidózou během léčby tenofovir-disoproxilem, včetně fatálních následků.

Metabolické parametry

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

Osteonekróza

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

Pediatrická populace

Hodnocení nežádoucích účinků souvisejících s emtricitabinem je založeno na poznatcích ze třech pediatrických studií (n = 169), v nichž byli léčeni emtricitabinem v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami pediatrickí pacienti s infekcí HIV-1 ve věku 4 měsíce až 18 let dosud neléčení (n = 123) a pacienti již léčení (n = 46). Vedle nežádoucích účinků hlášených u dospělých se v klinických hodnoceních u pediatrických pacientů častěji než u dospělých vyskytla anémie (9,5 %) a změna barvy kůže (31,8 %) (viz bod 4.8 Tabulkový přehled nežádoucích účinků).

Hodnocení nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofovir-disoproxilů je založeno na dvou randomizovaných studiích (studie GS US 104 0321 a GS US 104 0352) se 184 pediatrickými pacienty infikovanými HIV-1 (ve věku 2 až < 18 let), kteří po dobu 48 týdnů dostávali léčbu tenofovir-disoproxilem (n = 93) nebo placebo/aktivní kontrolu (n = 91) v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky pozorované u pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxilem byly shodné s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích s tenofovir-

disoproxilem u dospělých (viz body 4.8 Tabulkový přehled nežádoucích účinků a 5.1).

U pediatrických pacientů bylo hlášeno snížení BMD. U dospívajících infikovaných HIV-1 (ve věku 12 až < 18 let) bylo Z-skóre BMD pozorované u jedinců léčených tenofovir-disoproxilem nižší než u jedinců dostávajících placebo. U dětí infikovaných HIV-1 (ve věku 2 až 15 let) bylo Z skóre BMD pozorované u jedinců, kteří byli převedeni na tenofovir-disoproxil, nižší než u jedinců, kteří zůstali na režimu obsahujícím stavudin nebo zidovudin (viz body 4.4 a 5.1).

Ve studii GS-US-104-0352 užívalo 89 pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 s mediánem věku 7 let (od 2 do 15 let) tenofovir-disoproxil s mediánem trvání 331 týdnů. Osm z 89 pacientů (9,0 %) ukončilo léčbu hodnoceným přípravkem kvůli renálním nežádoucím účinkům. Pět pacientů (5,6 %) mělo laboratorní výsledky klinicky odpovídající proximální renální tubulopatii, 4 z nich léčbu tenofovir-disoproxilem ukončili. Sedm pacientů mělo odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (GFR) mezi 70 a 90 ml/min/1,73 m². U 3 z těchto pacientů byl pozorován klinicky významný pokles odhadované GFR, přičemž po ukončení léčby tenofovir-disoproxilem došlo ke zlepšení.

Další zvláštní populace

Osoby s poruchou funkce ledvin

Protože tenofovir-disoproxil může být nefrotoxický, u všech dospělých s poruchou funkce ledvin, kteří byli léčeni přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, se doporučuje pečlivé sledování funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2). Používání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u jedinců mladších 18 let s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

Pacienti souběžně infikovaní HIV/HBV nebo HCV

Profil nežádoucích účinků emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu u omezeného počtu pacientů infikovaných HIV ve studii GS-01-934 se souběžnou infekcí HBV (n = 13) nebo HCV (n = 26) byl podobný jako u pacientů infikovaných HIV bez souběžné infekce. Podle očekávání se zvýšené AST a ALT objevují u těchto pacientů častěji než obecně u HIV infikované populace.

Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

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

Antivirová aktivita *in vitro*

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

Rezistence

In vitro

Rezistence pozorovaná *in vitro* a u některých pacientů infikovaných HIV-1 byla způsobena vznikem mutace M184V/I emtricitabinu nebo mutací K65R tenofoviru.

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

Léčba HIV-1 in vivo

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

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

Preexpoziční profylaxe in vivo

Vzorky plazmy ze 2 klinických studií, iPrEx a Partners PrEP, jedinců neinfikovaných HIV-1 byly analyzovány na 4 varianty HIV-1 exprimující substituce aminokyselin (tj. K65R, K70E, M184V a M184I), které potencionálně způsobují rezistenci na tenofovir nebo emtricitabin. V klinické studii iPrEx nebyly zjištěny žádné varianty HIV-1 exprimující K65R, K70E, M184V nebo M184I v době sérokonverze mezi jedinci, kteří byli infikováni HIV-1 po zařazení do studie. U 3 z 10 jedinců, kteří měli akutní infekci HIV v době zařazení do studie, byly zjištěny mutace M184I a M184V viru HIV, u 2 ze 2 jedinců ve skupině užívající emtricitabin/tenofovir-disoproxil a u 1 z 8 jedinců ve skupině

užívající placebo.

V klinické studii Partners PrEP nebyly zjištěny žádné varianty HIV-1 exprimující K65R, K70E, M184V nebo M184I v době sérokonverze u jedinců, kteří byli infikováni HIV-1 během studie. U 2 ze 14 jedinců, kteří měli akutní infekci HIV v době zařazení do studie, byla zjištěna mutace K65R viru HIV u 1 z 5 jedinců ve skupině užívající tenofovir-disoproxil 245 mg a mutace M184V viru HIV (související s rezistencí na emtricitabin) u 1 ze 3 jedinců ve skupině užívající emtricitabin/tenofovir-disoproxil.

Klinické údaje

Léčba infekce HIV-1

V otevřené randomizované klinické studii (GS-01-934) užívali dospělí pacienti infikovaní HIV-1 a dosud neléčení antiretrovirotky buď emtricitabin, tenofovir-disoproxil a efavirenz v dávkovacím režimu jednou denně (n = 255), nebo fixní kombinaci lamivudinu a zidovudinu dvakrát denně a efavirenzu jednou denně (n = 254). Pacientům ve skupině emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu byl podáván od 96. do 144. týdne emtricitabin/tenofovir-disoproxil a efavirenz. Randomizované skupiny měly podobné výchozí hodnoty mediánu plazmatické HIV-1 RNA (5,02 a 5,00 log₁₀ kopií/ml) a počtu buněk CD4 (233 a 241 buněk/mm³). Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie bylo dosažení a udržení potvrzených koncentrací HIV-1 RNA < 400 kopií/ml po dobu 48 týdnů. Analýzy sekundární účinnosti po dobu 144 týdnů zahrnovaly část pacientů s koncentracemi HIV-1 RNA < 400 nebo < 50 kopií/ml a změny v počtu buněk CD4 v porovnání s výchozí hodnotou.

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

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

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

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

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

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

a: Van Elterenův test

V randomizované klinické studii (M02-418) byl 190 dospělým dosud neléčeným antiretrovirotky podáván jednou denně emtricitabin a tenofovir-disoproxil v kombinaci s lopinavirem/ ritonavirem

podávaným jednou nebo dvakrát denně. Ve 48. týdnu bylo u 70 % a 64 % pacientů prokázáno < 50 kopií/ml HIV-1 RNA u režimů s jednou nebo dvakrát denně podávaným lopinavirem/ritonavirem. Průměrné změny v počtu buněk CD4 ve srovnání s výchozí hodnotou byly +185 buněk/mm³, resp. +196 buněk/mm³. Omezené klinické zkušenosti u pacientů se souběžnou HIV a HBV infekcí naznačují, že léčba emtricitabinem nebo tenofovir-disoproxiem v kombinované antiretrovirové terapii ke kontrole HIV infekce vede k redukci HBV DNA (redukce o 3 log₁₀, resp. 4 až 5 log₁₀) (viz bod 4.4).

Preexpoziciční profylaxe

Studie iPrEx (CO-US-104-0288) hodnotila emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebo placebo u 2 499 mužů (nebo transsexuálních žen) neinfikovaných HIV, kteří mají sex s muži, u kterých se předpokládá vysoké riziko infekce HIV. Pacienti byli sledováni po dobu 4 237 osoboroků. Základní charakteristiky jsou shrnuty v Tabulce 5.

Tabulka 5: Studovaná populace, studie CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1 248)	Emtricitabin/tenofovir- disoproxil (n = 1 251)
Věk (let), průměr (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasa, N (%)		
Černoch/Afroameričan	97 (8)	117 (9)
Běloch	208 (17)	223 (18)
Míšenec/jiné	878 (70)	849 (68)
Asiat	65 (5)	62 (5)
Hispanci/Latinoameričané, N (%)	906 (73)	900 (72)
Sexuální rizikové faktory při screeningu		
Počet partnerů za uplynulých 12 týdnů, průměr (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI za uplynulých 12 týdnů, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI s partnerem infikovaným HIV (nebo neznámého stavu) za uplynulých 6 měsíců, N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Účast na transakčním sexu za posledních 6 měsíců, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partner s potvrzenou infekcí HIV+ za posledních 6 měsíců, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syphilis - séroreaktivita, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Infekce herpes simplex virem 2 v séru, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Aktivita leukocytární esterázy v moči, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = nechráněný receptivní anální styk (unprotected receptive anal intercourse)

Incidence sérokonverze HIV celkově a ve skupině jedinců s hlášeným nechráněným receptivním análním stykem jsou uvedeny v Tabulce 6. Účinnost silně souvisela s dodržováním léčby při vyhodnocení plazmatických nebo intracelulárních hladin léků ve studii případů a kontrol (Tabulka 7).

Tabulka 6: Účinnost ve studii CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Emtricitabin/tenofovir-disoproxil	p-hodnota ^{a,b}
Analýza účinnosti mITT			
Sérokonverze/N	83/1 217	48/1 224	0,002
Relativní snížení rizika (95% CI) ^b	42 % (18 %; 60 %)		
URAI během 12 týdnů před screeningem, analýza mITT			
Sérokonverze/N	72/753	34/732	0,0349
Relativní snížení rizika (95% CI) ^b	52 % (28 %; 68 %)		

^a P-hodnoty podle logrank testu. P-hodnoty pro URAI se vztahují k nulové hypotéze, že se účinnost lišila mezi vrstvami podskupiny (URAI, bez URAI).

^b Relativní snížení rizika vypočtené pro mITT na základě incidentní sérokonverze, tj. vyskytující se na počátku léčby až po první návštěvu (přibližně 1 měsíc po posledním výdeji studijního léku).

Tabulka 7: Účinnost a dodržování léčby ve studii CO-US-104-0288 (iPrEx, strukturálně

vyvážená studie případů a kontrol)

Skupina	Lék zjištěn	Lék nezjištěn	Relativní snížení rizika (2stranný 95% CI) ^a
HIV-pozitivní jedinci	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
HIV-negativní jedinci s vyváženou kontrolou	63 (44 %)	81 (56 %)	—

^a Relativní snížení rizika na základě incidentní sérokonverze, (po počátku léčby) z dvojité zaslepené periody léčby až po periodu 8 týdenního sledování. K vyhodnocení detekovatelných plazmatických nebo intracelulárních hladin léků tenofovir-disoproxil-DP byly použity pouze vzorky subjektů randomizovaných do skupiny užívajících emtricitabin/tenofovir-disoproxil.

Klinická studie Partners PrEP (CO-US-104-0380) hodnotila emtricitabin/tenofovir-disoproxil, tenofovir-disoproxil 245 mg nebo placebo u 4 758 jedinců neinfikovaných HIV-1 z Keni a Ugandy v serodiskordantních heterosexuálních párech. Jedinci byli sledováni po dobu 7 830 osoboroků. Základní charakteristiky jsou shrnuty v Tabulce 8.

Tabulka 8: Studovaná populace, studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1 584)	Tenofovir-disoproxil 245 mg (n = 1 584)	Emtricitabin/tenofovir-disoproxil (n = 1 579)
Věk (let), medián (Q1, Q3)	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
Pohlaví, N (%)			
Muži	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Ženy	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Klíčové párové charakteristiky, N (%) nebo medián (Q1, Q3)			
Vdaná/ženatý za partnera účastníciho se studie	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Doba (roky) spolužití s partnerem účastníciho se studie	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Doba (roky), po kterou je znám diskordantní stav	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

Incidence sérokonverze HIV je uvedena v Tabulce 9. Míra sérokonverze HIV-1 u mužů byla 0,24/100 osoboroků expozice emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu a míra sérokonverze HIV-1 u žen byla 0,95/100 osoboroků expozice emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu. Účinnost silně souvisela s dodržováním léčby, při vyhodnocení hladin léků v plazmě nebo intracelulárních hladin léků a byla vyšší mezi účastníky podstudie, kterým bylo poskytnuto poradenství o adherenci, jak je uvedeno v Tabulce 10.

Tabulka 9: Účinnost ve studii CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Tenofovir-disoproxil 245 mg	Emtricitabin/tenofovir-disoproxil
Sérokonverze/N^a	52/1 578	17/1 579	13/1 576
Výskyt na 100 osoboroků (95% CI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Relativní snížení rizika (95% CI)	—	67 % (44 %; 81 %)	75 % (55 %; 87 %)

^a Relativní snížení rizika vypočtené pro mITT na základě incidentní sérokonverze (po začátku léčby). Porovnání aktivních skupin a placeba.

Tabulka 10: Účinnost a adherence ve studii CO US 104 0380 (Partners PrEP)

Kvantifikace léku	Počet se zjištěným tenofovirem / celkový počet vzorků (%)		Odhad rizika k ochraně před HIV-1: Zjištěný tenofovir oproti nezjištěnému tenofoviru	
	Případ	Kohorta	Relativní snížení rizika (95% CI)	p-hodnota
Skupina FTC/tenofovir-disoproxil	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %; 98 %)	0,002
Skupina tenofovir-disoproxil ^a	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %; 95 %)	< 0,001
Podstudie Adherence (dodržování léčby)	Účastníci podstudie adherence ^b		Relativní snížení rizika (95% CI)	p-hodnota
	Placebo	Tenofovir-disoproxil 245 mg + Emtricitabin/tenofovir-disoproxil		
Sérokonverze/N ^b	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %; 100 %)	< 0,001

^a Případ^a = sérokonvertér HIV; Kohorta^a = 100 náhodně vybraných subjektů z obou skupin, s tenofovirem-disoproxilem 245 mg a s emtricitabinem/tenofovirem-disoproxilem. K vyhodnocení detekovatelné plazmatické hladiny tenofoviru byly použity pouze vzorky ze skupin Případ nebo Kohorta od subjektů randomizovaných buď do skupiny užívající tenofovir-disoproxil 245 mg nebo do skupiny užívající emtricitabin/tenofovir-disoproxil.

^b Účastníci podstudie byli aktivně sledováni ohledně adherence, např. prováděním nečekaných návštěv v domácnosti a počítáním prášků, a bylo jim poskytováno poradenství za účelem dodržování studijní léčby.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost emtricitabinu/tenofoviru u dětí mladších než 12 let nebyla stanovena.

Léčba infekce HIV-1 u pediatrické populace

U pediatrické populace s infekcí HIV-1 nebyly provedeny žádné klinické studie s emtricitabinem/tenofovirem-disoproxilem.

Klinická účinnost a bezpečnost emtricitabinu/tenofovirem-disoproxilu byla stanovena na základě studií s emtricitabinem a tenofovirem-disoproxilem podávanými samostatně.

Studie s emtricitabinem

U kojenců a dětí starších 4 měsíců dosáhla, nebo si udržela, většina pacientů užívajících emtricitabin kompletní supresi HIV-1 RNA v plazmě po dobu 48 týdnů (89 % dosáhlo $\leq$ 400 kopií/ml a 77 % dosáhlo $\leq$ 50 kopií/ml).

Studie s tenofovirem-disoproxilem

V rámci studie GS US 104 0321 dostávalo 87 již léčených pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 12 až < 18 let tenofovir-disoproxil (n = 45) nebo placebo (n = 42) v kombinaci s optimalizovaným základním režimem (optimised background regimen, OBR) po dobu 48 týdnů. V důsledku omezení studie nebyl na základě plazmatických hladin HIV-1 RNA ve 24. týdnu prokázán přínos tenofovirem-disoproxilu oproti placebo. Přínos se však očekává u dospívající populace na základě extrapolace údajů u dospělých a srovnávacích farmakokinetických údajů (viz bod 5.2).

U pacientů, kteří dostávali léčbu tenofovirem-disoproxilem nebo placebo, bylo průměrné výchozí Z-skóre BMD bederní páteře -1,004 a -0,809 a průměrné výchozí Z-skóre BMD celého těla -0,866 a -0,584. Průměrná změna ve 48. týdnu (konec dvojité zaslepené fáze) byla -0,215 a -0,165 pro Z-skóre BMD bederní páteře a -0,254 a -0,179 pro Z-skóre BMD celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxil, resp. ve skupině užívající placebo. Průměrná rychlost nárůstu BMD byla nižší ve skupině užívající tenofovir-disoproxil v porovnání se skupinou užívající placebo. Ve 48. týdnu vykazovalo šest dospívajících ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a jeden dospívající pacient ve skupině užívající placebo významný úbytek BMD bederní páteře (definovaný jako > 4% úbytek). U 28 pacientů, kteří dostávali po dobu 96 týdnů léčbu tenofovirem-disoproxilem, došlo k poklesu Z-skóre BMD bederní páteře o -0,341 a Z-skóre BMD celého těla o -0,458.

Ve studii GS US 104 0352 bylo 97 již léčených pacientů ve věku 2 až < 12 let se stabilní virologickou supresí a léčených režimem obsahujícím stavudin nebo zidovudin randomizováno, buď na náhradu stavudinu nebo zidovudinu tenofovir-disoproxilem (n = 48) nebo na pokračování původního režimu (n = 49) po dobu 48 týdnů. Ve 48. týdnu byla u 83 % pacientů ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a u 92 % pacientů ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin koncentrace HIV-1 RNA < 400 kopií/ml. Rozdíl v poměru pacientů, kteří si udrželi koncentraci < 400 kopií/ml ve 48. týdnu, byl ovlivněn hlavně vyšším počtem ukončení léčby ve skupině užívající tenofovir-disoproxil. Po vyloučení chybějících údajů byla ve 48. týdnu u 91 % pacientů ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a u 94 % pacientů ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin koncentrace HIV-1 RNA < 400 kopií/ml.

U pediatrických pacientů bylo hlášeno snížení BMD. U pacientů, kteří dostávali léčbu tenofovir-disoproxilem, nebo stavudinem nebo zidovudinem, bylo průměrné výchozí Z-skóre BMD bederní páteře -1,034 a -0,498 a průměrné výchozí Z-skóre BMD celého těla -0,471 a -0,386. Průměrné změny ve 48. týdnu (na konci randomizované fáze) byly 0,032 a 0,087 pro BMD Z-skóre bederní páteře a -0,184 a -0,027 pro Z-skóre BMD celého těla ve skupině užívající tenofovir-disoproxil a ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin. Průměrná rychlost nárůstu kostní hmoty bederní páteře ve 48. týdnu byla podobná ve skupině užívající tenofovir-disoproxil i ve skupině užívající stavudin nebo zidovudin. Nárůst kostní hmoty celého těla byl ve skupině užívající tenofovir-disoproxil oproti skupině užívající stavudin nebo zidovudin nižší. Významný úbytek (> 4 %) BMD bederní páteře byl ve 48. týdnu pozorován u jednoho pacienta léčeného tenofovir-disoproxilem a nebyl pozorován u žádného z pacientů léčených stavudinem nebo zidovudinem. Z-skóre BMD pokleslo o -0,012 pro bederní páteř a o -0,338 pro celé tělo u 64 pacientů léčených tenofovir-disoproxilem po dobu 96 týdnů. Hodnoty BMD Z-skóre nebyly upraveny podle výšky a tělesné hmotnosti.

Z 89 pediatrických pacientů léčených tenofovir-disoproxilem ve studii GS-US-104-0352 ukončilo 8 pacientů (9,0 %) léčbu hodnoceným přípravkem kvůli renálním nežádoucím účinkům. Pět pacientů (5,6 %) mělo laboratorní výsledky klinicky odpovídající proximální renální tubulopatii; 4 z nich léčbu tenofovir-disoproxilem ukončili (medián expozice tenofovir-disoproxilu 331 týdnů).

Preexpoziční profylaxe u pediatrické populace

Předpokládá se, že účinnost a bezpečnost emtricitabinu/tenofovir disoproxilu při preexpoziční profylaxi u dospívajících, kteří dodržují denní dávkovací schéma, budou podobné jako u dospělých, kteří dodržují stejné denní dávkovací schéma. Možné účinky dlouhodobého užívání emtricitabinu/tenofoviru na ledviny a kosti při preexpoziční profylaxi u dospívajících jsou nejisté (viz bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Objem distribuce po intravenózním podání byl u emtricitabinu přibližně 1,4 l/kg a u tenofoviru přibližně 800 ml/kg. Po perorálním podání emtricitabinu nebo tenofovir-disoproxilu jsou emtricitabin

a tenofovir distribuovány po celém lidském organismu. Vazba emtricitabinu na lidské plazmatické proteiny byla *in vitro* < 4 % a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí od 0,02 do 200 µg/ml. V rozmezí koncentrace tenofoviru od 0,01 do 25 µg/ml byla *in vitro* vazba tenofoviru na plazmatické proteiny menší než 0,7 % a na sérové proteiny menší než 7,2 %.

Biotransformace

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

Eliminace

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

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

Starší populace

Farmakokinetické studie s emtricitabinem či tenofovirem (podávaným jako tenofovir-disoproxil) nebyly prováděny u starších lidí (ve věku nad 65 let).

Pohlaví

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

Etnikum

U emtricitabinu nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu etnického původu. Farmakokinetika tenofoviru (podávaného jako tenofovir-disoproxil) nebyla specificky studována u různých etnických skupin.

Pediatrická populace

Farmakokinetické studie s emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem nebyly prováděny u dětí a dospívajících (ve věku do 18 let). Ustálená farmakokinetika tenofoviru byla hodnocena u 8 dospívajících pacientů infikovaných HIV-1 (ve věku 12 až < 18 let) s tělesnou hmotností ≥ 35 kg a u 23 dětí infikovaných HIV-1 ve věku 2 až < 12 let. Expozice tenofoviru u těchto pediatrických pacientů užívajících perorálně denní dávky 245 mg tenofovir-disoproxilu nebo tenofovir-disoproxil v dávce 6,5 mg/kg tělesné hmotnosti v maximální dávce až 245 mg byla podobná jako expozice u dospělých pacientů užívajících jednou denně dávku 245 mg tenofovir-disoproxilu. Farmakokinetické studie s tenofovir-disoproxilem nebyly prováděny u dětí mladších než 2 roky. Obecně je farmakokinetika emtricitabinu u kojenců, dětí a dospívajících (ve věku od 4 měsíců do 18 let) podobná jako u dospělých.

Předpokládá se, že farmakokinetika emtricitabinu a tenofoviru (podávaného jako tenofovir-disoproxil)

bude u dospívajících infikovaných a neinfikovaných HIV-1 podobná, a to na základě podobných expozic emtricitabinu a tenofoviru u dospívajících a dospělých infikovaných HIV-1 a podobných expozic emtricitabinu a tenofoviru u dospělých infikovaných a neinfikovaných HIV-1.

Porucha funkce ledvin

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

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

Očekává se, že prodloužený interval mezi dávkami emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu u pacientů infikovaných HIV-1 se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měl vést k vyšší vrcholové plazmatické koncentraci a nižší hodnotě $C_{\min}$ ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. U jedinců v terminálním stádiu onemocnění ledvin (*end-stage renal disease*, ESRD), kteří potřebují hemodialýzu, se léková expozice mezi dialýzami podstatně zvýšila během 72 hodin na 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabinu, a během 48 hodin na 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofoviru.

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

Farmakokinetika emtricitabinu a tenofoviru (podávaného jako tenofovir-disoproxil) u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla studována. Nejsou dostupné žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné doporučit dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

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

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

Jedincům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruchy funkce jater hodnocené podle Child-Pugh-Turcottovy (CPT) klasifikace byla podána jednorázová dávka 245 mg tenofovir-disoproxilu. Farmakokinetika tenofoviru nebyla u jedinců s poruchou funkce jater podstatněji změněna, což nasvědčuje tomu, že u těchto jedinců není nutná úprava dávkování. Průměrné hodnoty (koeficient odchylky v %) $C_{\max}$ a $\text{AUC}_{0-\infty}$ tenofoviru u zdravých jedinců byly 223 (34,8 %) ng/ml , resp. 2 050 (50,8 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ v porovnání s 289 (46,0 %) ng/ml a 2 310 (43,5 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater a 305 (24,8 %) ng/ml a 2 740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedinců s těžkou poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Emtricitabin

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

Tenofovir-disoproxil

Neklinické farmakologické studie bezpečnosti s tenofovir-disoproxilem neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Údaje ze studií toxicity po opakovaném podávání u potkanů, psů a opic po expozici vyšší nebo rovné klinické expozici, které jsou významné pro klinické použití, zahrnují toxicitu pro ledviny a kosti a pokles koncentrace fosfátů v séru. Kostní toxicita byla diagnostikována jako osteomalacie (opice) a snížená hustota kostních minerálů (*bone mineral density*, BMD) (potkani a psi). Kostní toxicita u mladých dospělých potkanů a psů se vyskytovala při expozicích ≥ 5 násobných ve srovnání s expozicí u pediatrických nebo dospělých pacientů. Kostní toxicita se vyskytovala u mladých infikovaných opic při velmi vysokých expozicích po subkutánním podání (≥ 40 násobná ve srovnání s expozicí u pacientů). Poznatky ze studií u potkanů a opic naznačily, že v závislosti na podávané látce dochází k poklesu intestinální absorpce fosfátu s možnou sekundární redukcí BMD.

Studie genotoxicity ukázaly pozitivní výsledky v *in vitro* testu u myšího lymfomu, neprůkazné výsledky v jednom z kmenů použitých v Amesově testu a slabě pozitivní výsledky v testu neplánované syntézy DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) s primárními potkaními hepatocyty. Výsledky však byly negativní v *in vivo* mikronukleárním testu v kostní dřeni myši.

Studie kancerogenity po perorálním podání u potkanů a myši ukázaly jen nízký výskyt duodenálních tumorů v případě velmi vysoké dávky u myši. Není pravděpodobné, že by tyto tumory byly významné pro použití u člověka.

Studie reprodukční toxicity u potkanů a králíků neprokázaly vliv na páření, fertilitu, březost nebo na parametry plodu. Ve studii perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxil při dávkách toxických pro matku snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat.

Kombinace emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý škrob

Sodná sůl kroskarmelosy

Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza

Natrium-stearyl-fumarát

Kyselina stearová

Potahová vrstva

Hypromelosa 2910/5 (5cP)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 2 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistry

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

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

HDPE lahvička

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry

OPA/Al/PE+DES - Al blistry.

Velikosti balení: 28, 84 potahovaných tablet a 28 × 1 potahovaná tableta.

HDPE lahvička

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Blistry

EU/1/16/1151/001 - 28 potahovaných tablet

EU/1/16/1151/003 - 84 potahovaných tablet

EU/1/16/1151/005 – 28 × 1 potahovaná tableta

Lahvička

EU/1/16/1151/002 - 30 potahovaných tablet

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. prosince 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 15. září 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

– Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (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).

– Další opatření k minimalizaci rizik

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

- Edukační brožura ohledně PrEP pro předepisující lékaře s názvem „Důležité bezpečnostní

informace pro předepisující lékaře ohledně indikace přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pro preexpoziční profylaxi (PrEP)“

- Kontrolní seznam pro předepisující lékaře ohledně PrEP
- Edukační brožura ohledně PrEP pro ohrožené jednotlivce s názvem „Důležité informace o přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ke snížení rizika infekce virem lidské imunitní imunodeficiency (HIV)“
- Karta s připomínkami o PrEP

Edukační brožura ohledně PrEP pro předepisující lékaře:

- Obsahuje připomenutí klíčových bezpečnostních informací týkajících se užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pro PrEP u dospělých a dospívajících
- Obsahuje připomenutí faktorů na podporu zjištění jedinců s vysokým rizikem získání infekce HIV 1
- Obsahuje připomenutí rizika vzniku rozvoje rezistence HIV 1 u nediagnostikovaných jedinců infikovaných HIV 1
- Poskytuje bezpečnostní informace o dodržování dávkování, testování na HIV, stav ledvin, kostí a HBV.

Kontrolní seznam pro předepisující lékaře ohledně PrEP:

- Obsahuje připomenutí pro hodnocení/poradenství při první návštěvě a následné návštěvě.

Edukační brožura ohledně PrEP pro ohrožené jednotlivce (dodává poskytovatel zdravotní péče [healthcare provider, HCP]):

- Obsahuje připomenutí, co musí jedinci vědět před zahájením a během užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, aby se snížilo riziko vzniku infekce HIV
- Obsahuje připomenutí důležitosti přesného dodržování doporučených dávkovacích režimů
- Poskytuje informace o tom, jak přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka užívat
- Poskytuje informace o možných nežádoucích účincích
- Poskytuje informace o tom, jak se přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka uchovává.

Karta s připomínkami o PrEP pro ohrožené jednotlivce (dodává HCP):

- Obsahuje připomenutí o nutnosti dodržovat plán dávkování
- Obsahuje připomenutí na plánované návštěvy kliniky.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA/pro blistry a lahvičku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg potahované tablety
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

pro blistry:

28 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

28 × 1 potahovaná tableta

pro lahvičku:

30 potahovaných tablet

90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

pro lahvičku

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 2 měsíce.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

pro blistry:

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

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

pro lahvičku:

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

pro blistr:

28 potahovaných tablet: EU/1/16/1151/001

84 potahovaných tablet: EU/1/16/1151/003

28 × 1 potahovaná tableta: EU/1/16/1151/005

pro lahvičku:

30 potahovaných tablet: EU/1/16/1151/002

90 (3 x 30) potahovaných tablet: EU/1/16/1151/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (OPA/Al/PE+DES–Al FÓLIE)
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg potahované tablety
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg potahované tablety
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP:
Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 2 měsíce.
Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg potahované tablety emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

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

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

- **Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se používá k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV-1) u dospělých.**
- **Přípravek se rovněž používá k léčbě infekce HIV u dospívajících ve věku od 12 do 18 let s tělesnou hmotností nejméně 35 kg,** kteří již byli léčeni jinými léčivými přípravky proti HIV, které již nejsou účinné nebo způsobovaly nežádoucí účinky.
 - Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka má být vždy užíván v kombinaci s jinými léčivy k léčbě infekce HIV.
 - Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka může být podáván místo emtricitabinu a tenofovir-disoproxilu, které jsou ve stejné dávce užívány samostatně.

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

- **Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se používá také ke snížení rizika získání infekce HIV-1 u dospělých a dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 35 kg,** pokud se používá denně společně s dodržováním bezpečnějších sexuálních praktik:
Viz bod 2 „Seznam opatření proti nákaze infekce HIV“.

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

Neužívejte přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka k léčbě HIV nebo ke snížení rizika nákazy HIV, jestliže jste alergický(á) na emtricitabin, tenofovir, tenofovir-disoproxil, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

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

Než začnete užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ke snížení rizika, že se nakazíte HIV:

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka může pomoci snížit riziko nákazy HIV, pouze **před tím** než se nakazíte.

- **Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka můžete začít užívat ke snížení rizika nákazy HIV pouze tehdy, jste-li HIV negativní.** Musíte podstoupit testování, aby se zjistilo, že nejste infikováni virem HIV. Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka neužívejte ke snížení rizika, pokud není potvrzeno, že jste HIV negativní. Lidé, kteří mají HIV, musí užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka v kombinaci s dalšími léky.
- **Mnoho testů na HIV může stávající infekci pominout.** Jestliže onemocníte onemocněním podobným chřipce, může to znamenat, že jste byl(a) právě infikován(a) HIV. Znamky infekce HIV mohou být:
 - únava
 - horečka
 - bolesti kloubů nebo svalů
 - bolest hlavy
 - zvracení nebo průjem
 - vyrážka
 - noční pocení
 - zvětšené lymfatické uzliny na krku nebo v tříslech

→ **Informujte svého lékaře o jakémkoli onemocnění podobném chřipce,** které se u Vás objevilo měsíc před zahájením užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nebo kdykoli během užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Upozornění a opatření

Užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ke snížení rizika nákazy HIV:

- Abyste snížil(a) riziko, **užívejte přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka každý den, ne pouze tehdy, kdy se domníváte, že se můžete nakazit HIV.** Nevynechávejte žádnou dávku přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, nebo nepřerušujte jeho užívání. Vynechání dávky může zvýšit riziko nákazy HIV.
- Nechte se pravidelně testovat na HIV.
- Pokud si myslíte, že jste byl(a) infikován(a) virem HIV, oznamte to ihned svému lékaři. Možná bude potřebovat udělat další testy, aby se ujistil, že jste stále HIV negativní.
- **Samotné užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka Vás nemusí uchránit před nákazou HIV.**
 - Vždy praktikujte bezpečný sex. Používejte kondomy ke snížení kontaktu se spermatem, vaginální tekutinou nebo krví.
 - Nesdílejte osobní věci, které mohou obsahovat krev nebo tělní tekutiny, například zubní kartáček a žiletky.
 - Nesdílejte ani opakovaně nepoužívejte jehly nebo jiné vybavení k injekci nebo podání léku.
 - Nechte se testovat i na jiné pohlavně přenosné nemoci, jako jsou syfilis a kapavka. Tyto

infekce usnadňují přenos nákazy HIV.

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

Užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka k léčbě infekce HIV nebo ke snížení rizika nákazy HIV:

- **Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka může ovlivňovat ledviny.** Před léčbou a během léčby Vám může lékař nechat udělat krevní testy, aby vyhodnotil funkci ledvin. Informujte svého lékaře, zda jste prodělal(a) onemocnění ledvin nebo zda Vaše testy ukazovaly na onemocnění ledvin. Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se nemá podávat dospívajícím s existujícím onemocněním ledvin. Pokud máte problémy s ledvinami, může Vám lékař doporučit, abyste přestal(a) užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, nebo pokud již máte HIV, abyste užíval(a) přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka méně často. Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka se nedoporučuje užívat, jestliže máte těžké onemocnění ledvin nebo jste na hemodialýze.
- **Pokud máte osteoporózu, měl(a) jste zlomeninu nebo máte problémy s kostmi, porad'te se se svým lékařem.**
- **Kostní poruchy** (projevující se jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám) se mohou objevit také z důvodu poškození buněk ledvinných kanálků (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*). Pokud máte bolesti kostí nebo zlomeniny, informujte o tom svého lékaře.

Tenofovir-disoproxil může také způsobit úbytek kostní hmoty. Nejvýraznější úbytek kostní hmoty byl pozorován v klinických studiích, kdy byli pacienti léčeni pro infekci HIV tenofovir-disoproxilem v kombinaci s potencovaným inhibitorem proteázy.

Účinky tenofovir-disoproxilu na dlouhodobé zdraví kostí a budoucí riziko zlomenin u dospělých a pediatrických pacientů jsou celkově nejisté.

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

Děti a dospívající

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka není určen k použití u dětí do 12 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

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

- aminoglykosidy (užívané k léčbě bakteriální infekce)
- amfotericin B (užívaný k léčbě plísňové infekce)
- foskarnet (užívaný k léčbě virové infekce)
- ganciklovir (užívaný k léčbě virové infekce)
- pentamidin (užívaný k léčbě infekcí)
- vankomycin (užívaný k léčbě bakteriální infekce)
- interleukin-2 (užívaný k léčbě zhoubných nádorů)
- cidofovir (užívaný k léčbě virové infekce)
- nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID, užívaná k léčbě bolestí kostí nebo svalů)

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

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

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

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

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka s jídlem a pitím

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

Těhotenství a kojení

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

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

- **V průběhu léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nekojte**, protože léčivé látky obsažené v tomto léčivu jsou přenášeny 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, **porad'te se co nejdříve se svým lékařem.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka obsahuje laktosu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 disoproxil Krka užívá

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

Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka k léčbě infekce HIV je:

- **Dospělí:** jedna tableta denně, pokud je to možné, společně s jídlem.
- **Dospívající ve věku od 12 do méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 35 kg:** jedna tableta denně, pokud je to možné, společně s jídlem.

Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ke snížení rizika nákazy HIV je:

- **Dospělí:** jedna tableta denně, pokud je to možné, společně s jídlem.
- **Dospívající ve věku od 12 do méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 35 kg:** jedna tableta denně, pokud je to možné, společně s jídlem.
-

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

- **Vždy užívejte dávku doporučenou svým lékařem.** Tím zajistíte plnou účinnost přípravku a omezíte riziko vzniku odolnosti (rezistence) k léčbě. Neměňte dávkování, pokud tak nenařídí lékař.
- **Jestliže se již léčíte s infekcí HIV,** lékař Vám předepíše přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky. Informace týkající se pokynů k užívání dalších antiretrovirových léčivých přípravků najdete v příslušných příbalových informacích.
- **Jestliže užíváte přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ke snížení rizika nákazy HIV,** užívejte přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka každý den a ne pouze tehdy, když se domníváte, že se můžete nakazit HIV.

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

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

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

Jestliže vynecháte dávku

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

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

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

Nepřestávejte užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **Jestliže užíváte přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka k léčbě infekce HIV,** ukončení užívání může snížit účinnost léčby HIV, doporučené lékařem.
- **Jestliže užíváte přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ke snížení rizika nákazy HIV,** neukončujte užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ani nevynechávejte žádnou dávku. Ukončení užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, nebo vynechání dávek, může zvýšit riziko infekce HIV.

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

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

→ **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:

- **Laktátová acidóza** (nadbytek kyseliny mléčné v krvi) je vzácný nežádoucí účinek, který ale může potencionálně ohrozit život. Laktátová acidóza se vyskytuje častěji u žen, zejména s nadváhou, a u osob s onemocněním jater. Následující příznaky mohou být příznaky

laktátové acidózy:

- hluboké, rychlé dýchání
- ospalost
- pocit na zvracení (nauzea), zvracení
- bolesti břicha

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

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

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

Možné nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky

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

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

Testy mohou rovněž ukázat:

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

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytovat až u 1 z 10 osob)

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

Testy mohou rovněž ukázat:

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

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytovat až u 1 ze 100 osob)

- bolesti břicha, jejichž příčinou je zánět slinivky břišní

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

Testy mohou rovněž ukázat:

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

Vzácné nežádoucí účinky

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

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

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

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

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa.

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

Další nežádoucí účinky u dětí

- U dětí, kterým byl podáván emtricitabin, se velmi často objevovaly změny barvy kůže, včetně
 - skvrnitého ztmavnutí kůže
- U dětí se často vyskytoval nízký počet červených krvinek (anémie).
 - ta může způsobit, že je dítě unavené nebo dušné

→ **Pokud zaznamenáte kterýkoliv z těchto příznaků, informujte svého lékaře.**

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Blistry

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

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

Lahvička

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

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

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 2 měsíce.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka obsahuje

- Léčivými látkami jsou emtricitabinum a tenofovirum disoproxilum.
Jedna tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg a tenofovirum disoproxilum 245 mg (což odpovídá tenofoviri disoproxili succinas 300,7 mg nebo tenofovirum 136 mg).
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: předbobtnalý škrob, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, natrium-stearyl-fumarát, kyselina stearová.
Potahová vrstva: hypromelosa 2910/5 (5cP), oxid titaničitý (E171), makrogol, hlinitý lak indigokarmín (E132). Viz bod 2 „Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka obsahuje laktosu“, „Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka obsahuje sodík“.

Jak přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vypadá a co obsahuje toto balení

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka je dostupný v krabičkách obsahujících 28, 84 potahovaných tablet a 28 × 1 potahovanou tabletu v blistrech.

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

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: + 30 2107717598

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

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

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

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

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

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

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

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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