

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 245 mg tenofoviru-disoproxilu (jako tenofovir-disoproxil-maleinát).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 93,6 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Světle zelené, potahované, bikonvexní tablety ve tvaru tobolky o rozměrech 19,80 x 9,00 mm s vyraženým „M“ na jedné straně tablety a „ETD“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba infekce HIV-1:

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

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

Preexpoziční profylaxe (PrEP):

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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

Léčbu přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 přerušit léčbu nebo úprava dávkování jedné ze složek přípravku

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Údaje o těchto léčivých přípravcích najdete v příslušných souhrnech údajů pro tyto přípravky.

Jestliže se vynechá jedna dávka emtricitabinu/tenofovir-disoproxil a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má se co nejdříve užít emtricitabin/tenofovir-disoproxil a vrátit se k normálnímu dávkovacímu režimu. Jestliže se vynechá dávka emtricitabinu/tenofovir-disoproxil 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 Mylan zvracení, je třeba užít další tabletu. Jestliže se zvracení objeví po více než 1 hodině po užití přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 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 emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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	
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 neinfikovaných HIV-1 s CrCl 60–80 ml/min. Použití se nedoporučuje u jedinců neinfikovaných 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-disoproxil 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 s 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-disoproxil u dětí ve věku do 12 let nebyly stanoveny (viz bod 5.2).

Způsob podání

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

Potahovanou tabletu je možné rozpustit v přibližně 100 ml vody nebo pomerančového či hroznového džusu a ihned užít.

4.3 Kontraindikace

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

Užívání pro preexpoziční 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 antiretrovirotky, nemají emtricitabin/tenofovir-disoproxil užívat (viz bod 5.1).

Celková strategie prevence infekce HIV-1

Emtricitabin/tenofovir-disoproxil není vždy účinný v prevenci získání HIV-1. Doba nástupu ochrany po zahájení užívání emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu není známa.

Emtricitabin/tenofovir-disoproxil lze používat k preexpoziční profylaxi pouze jako součást celkové strategie prevence infekce HIV-1, která zahrnuje použití dalších 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

Kombinaci emtricitabin/tenofovir-disoproxil lze 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 emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu k preexpoziční profylaxi je nutné jedince v pravidelných intervalech opakovaně testovat na negativitu HIV (nejméně jednou za 3 měsíce) použitím kombinovaného testu antigen/protilátka.

Kombinace emtricitabin/tenofovir-disoproxil samotná nepředstavuje kompletní režim léčby infekce HIV-1 a u osob s nezjištěnou infekcí HIV-1, které užívají pouze emtricitabin/tenofovir-disoproxil, 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 emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu musí být odloženo nejméně o jeden měsíc a před zahájením preexpoziční profylaxe emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem je nutné znovu ověřit stav HIV-1.

Význam dodržování dávkování

Účinnost přípravku Emtricitabine/Tenofovir-disoproxil Mylan při snižování rizika nákazy HIV-1 významně souvisí s dodržováním dávkování, což 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 Mylan.

Pacienti infikovaní 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).

Bezpečnost a účinnost emtricitabinu/tenofovir-disoproxil pro preexpoziční profylaxi u pacientů s infekcí HBV nebo HCV nebyly stanoveny.

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 emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem může být u pacientů infikovaných HBV spojeno se závažnou akutní exacerbací hepatitidy. Pacienti infikovaní HBV, kteří přeruší léčbu emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem, 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 emtricitabinu/tenofovir-disoproxil (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 nebo před preexpoziční profylaxí infekce HIV-1 přípravkem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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.

Prečtěte si také bod Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky níže.

Postup při renálních abnormalitách u pacientů infikovaných HIV-1

Je-li u pacientů užívajících emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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 pod 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), se má také zvážit přerušení léčby emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem. Přerušení léčby emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem se má také zvážit v případech 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 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 emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu 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 emtricitabin/tenofovir-disoproxil v prodloužených intervalech mezi dávkami. Užívání emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu 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 PrEP

Kombinace emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyla studována 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 pacientů užívajících emtricitabin/tenofovir-disoproxil za účelem preexpoziciční 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 funkci ledvin, včetně stanovení koncentrace glukózy a draslíku v krvi a koncentrace glukózy v moči (viz bod 4.8, proximální tubulopatie). U osob, u kterých clearance kreatininu klesla na < 60 ml/min nebo hladina sérových fosfátů klesla na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), se má také zvážit přerušení léčby emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem. Přerušení léčby emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem se má také zvážit v případech 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 24. týdnu ve srovnání s výchozími hodnotami pohybovaly od -0,4 % do -1,0 % v celkovém proximálním femuru, páteři a 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/tenofovir-disoproxilu 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/tenofovir-disoproxilu pro preexpoziciční profylaxi.

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

Při použití emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu pro preexpoziciční profylaxi se má při každé návštěvě znovu posoudit stav pacientů, aby bylo jisté, zda jsou i nadále ohroženi vysokým rizikem infekce HIV-1. Riziko infekce HIV-1 má být zváženo s ohledem na možné účinky dlouhodobého užívání emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu 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/tenofovir-disoproxilu 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 emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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 zvážet přerušení užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir-disoproxil Mylan. Přerušení užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir-disoproxil Mylan se má také zvážet v případech 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 emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu u jedinců mladších než 18 let s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz bod 4.2). Léčba emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem 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 léčby emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem.

Účinky na kosti

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

Pokud byly u jakýchkoli pediatrických pacientů během užívání emtricitabinu/tenofovir-disoproxilum 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 emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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

Emtricitabin/tenofovir-disoproxil se nemá užívat současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoxických léčivých přípravků (viz bod 4.5). Je-li souběžné užívání 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 emtricitabin/tenofovir-disoproxil podáván současně s NSAID, je nutné odpovídajícím způsobem sledovat funkci ledvin.

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

Emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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). Emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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 potencovaným inhibitorem HIV proteázy mají být sledováni z důvodu nežádoucích účinků souvisejících s tenofovir-disoproxilem.

Souběžné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu

Současné 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 současně s lamivudinem a abakavirem u pacientů infikovaných HIV-1, 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 emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu 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 emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu starším osobám.

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce byly studovány pouze u dospělých.

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

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

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

Současné podávání se nedoporučuje

Emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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). Emtricitabin/tenofovir-disoproxil se nemá současně podávat s adefovir-dipivoxilem.

Didanosin: Současné podávání emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4 a tabulka 2).

Léčivé přípravky eliminované ledvinami: Emtricitabin a tenofovir jsou primárně eliminovány ledvinami. Současné podávání emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu 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.

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

Další interakce

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

Tabulka 2: Interakce mezi jednotlivými složkami kombinace emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (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.	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/tenofovir-disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	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/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)	
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	

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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
NRTI		
Didanosin/tenofovir-disoproxil	Současné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu má za následek 40-60 % zvýšení systémové expozice didanosinu.	Současné podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a didanosinu se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Didanosin/emtricitabin	Interakce nebyly studovány.	Zvýšená systémová expozice didanosinu může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s užíváním didanosinu. Vzácně byly zaznamenány případy pankreatitidy a laktátové acidózy, někdy fatální. Současné podávání tenofovir-disoproxilu a didanosinu v denní dávce 400 mg bylo spojováno s výrazným snížením počtu buněk CD4, pravděpodobně z důvodu intracelulární interakce zvyšující hladinu fosforylovaného (tj. aktivního) didanosinu. Snížení dávky didanosinu na 250 mg současně podávanés tenofovir-disoproxilem mělo za následek vysoký výskyt virologického selhání v rámci několika testovaných kombinací léčby infekce HIV-1.
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 Mylan 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.

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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
ANTIINFECTIVA		
Antivirotika k léčbě hepatitidy B (HBV)		
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	Emtricitabin/tenofovir-disoproxil se nesmí podávat současně s adefovir-dipivoxilem (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-331007²: 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).

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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.)+ atazanavir/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-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 až ↑ 63) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 až ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 až ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 až ↑ 70)	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).

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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
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-331007²: 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 tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
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-331007²: 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 tenofovirem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: 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)	Není doporučena žádná úprava dávkování. Zvýšená expozice tenofoviru může potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovir- disoproxilem, včetně poruch funkce ledvin. Je třeba pozorně sledovat funkci ledvin (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na lékové hladiny Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} s 90% intervalem spolehlivosti, jestliže je k dispozici (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
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}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (↑ 43 až ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (↑ 31 až ↑ 48)	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a atazanaviru/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).

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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
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-331007²: 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).

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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
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-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 až ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 až ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 až ↑ 57) C_{min}: ↔	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. 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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
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-331007²: 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).

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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
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-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 až ↓ 43) 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)	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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
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-331007²: 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).

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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
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-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A 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%	Zvýšené plazmatické koncentrace tenofoviru vyplývající ze současného podání tenofovir-disoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru a darunaviru/ritonaviru mohou potencionovat nežádoucí účinky spojené 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 má 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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
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.

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 kombinací emtricitabin/tenofovir- disoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovir-disoproxil 245 mg)
Antivirotika proti herpetickým virům		
Famciklovir/emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 až ↑ 11) C _{min} : NC Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 až ↑ 1) C _{min} : NC	Není nutná žádná úprava dávkování famcikloviru.
Antimykobakteriální přípravky		
Rifampicin/tenofovir-disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 až ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 až ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 až ↓ 9)	Není nutná žádná úprava dávkování.
PERORALNÍ 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/ethinylestra- diolu.
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 expozic voxilapreviru 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 na zvířatech s emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Proto podávání emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu 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 emtricitabin/tenofovir-disoproxil během kojení nemá podávat.

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

Fertilita

O účincích emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu 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 antiretroviroty.

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 emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem, 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 jednotlivými složkami emtricitabinem a tenofovir-disoproxilem 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:	anemie ²	
<i>Poruchy imunitního systému:</i>		
Časté:	alergické reakce	
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>		
Velmi časté:		hypofosfatemie ¹
Časté:	hyperglykemie, hypertriglycerolemie	
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, makulo-papulózní 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 hladina kreatinkinázy	
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

Frekvence	Emtricitabin	Tenofovir-disoproxil
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>		
Méně časté:		zvýšení hladiny kreatininu, proteinurie, proximální renální tubulopatie včetně Fanconiho syndromu
Vzácné:		selhání ledvin (akutní a chronické), akutní tubulární nekróza, nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy) ³ , nefrogenní diabetes insipidus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>		
Velmi časté:		astenie
Časté:	bolest, astenie	

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

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

³ Tento nežádoucí účinek byl identifikován po uvedení na trh, avšak v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích u dospělých nebo klinických studiích s emtricitabinem u dětských pacientů s infekcí HIV nebo v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích s tenofovir-disoproxilem nebo programu s rozšířeným přístupem k tenofovir-disoproxilu pozorován nebyl. Kategorie 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-disoproxilu (n = 7 319).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy funkce ledvin

Protože emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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

U tenofovir-disoproxilu podávaného samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky byly hlášeny případy laktátové acidózy. U pacientů s predispozičními faktory, jako jsou například pacienti s dekompenzovaným onemocněním jater nebo pacienti užívající konkomitanti medikaci, u níž je známo, že způsobuje laktátovou acidózu, existuje vyšší riziko výskytu těžké laktátové acidózy při léčbě tenofovir-disoproxilem, a to 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 je 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 pediatričtí 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-disoproxilum 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 emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem, se doporučuje pečlivé sledování funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2). Používání emtricitabinu/tenofovir-disoproxilum u jedinců mladších než 18 let s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

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

Antivirová aktivita *in vitro*

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

Rezistence

In vitro: Rezistence byla pozorována *in vitro* a u některých pacientů infikovaných HIV-1 byla způsobena vznikem mutace M184V/I s emtricitabinem nebo mutací K65R s tenofovirem. Víry 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 antiretroviroty, nemají užívat tenofovir-disoproxil. Navíc byla tenofovirem u reverzní transkriptázy HIV-1 selektována substituce K70E, která vede ke snížené citlivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin a tenofovir. HIV-1, který exprimoval tři nebo více mutací spojených s thymidinovými analogy (*thymidine analogue associated mutations*, TAMs), které zahrnovaly mutaci reverzní transkriptázy buď M41L nebo L210W, vykazovali sníženou citlivost na terapii tenofovir-disoproxilem.

Léčba infekce HIV-1 in vivo: V otevřené randomizované klinické studii (GS-01-934) u pacientů dosud neléčených antiretroviroty 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-disoproxil/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-disoproxil 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-disoproxil/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 potenciálně 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) byla zjištěna u 1 z 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 antiretroviroty 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-disoproxil 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-disoproxil 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. týdnu, získané ze studie GS-01-934, ve které pacienti infikcí HIV-1 dosud neléčení antiretroviroviky 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 byly 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 antiretroviroviky podáván jednou denně emtricitabin a tenofovir-disoproxil v kombinaci s lopinavirem/ ritonavirem podáváným jednou nebo dvakrát denně. Ve 48. týdnu bylo u 70 % a 64 % pacientů prokázáno < 50 kopií/ml HIV-1 RNA u režimů s jednou nebo dvakrát denně podáváním lopinavirem/ritonavirem. Průměrné změny v počtu buněk CD4 ve srovnání s výchozí hodnotou byly +185 buněk/mm³, resp. +196 buněk/mm³.

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

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 a 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)
Syfilis – séroreaktivita, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Infekce virem <i>herpes simplex 2</i> v séru, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Pozitivní na leukocytární esterázu 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 významně 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 návštěvě po léčbě (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 zaslepeného období léčby až po období 8týdenního sledování. K vyhodnocení detekovatelných plazmatických nebo intracelulárních hladin léků tenofovir-disoproxil-DP byly použity pouze vzorky subjektů randomizovaných do skupiny užívající 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 z Keni a Ugandy v sérodiskordantních 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 účastníčího se studie	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Doba (roky) spolužití s partnerem účastnícím 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 významně souvisela s dodržováním léčby (hodnoceno podle 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). Porovnávaly se aktivní skupiny vs. placebo.

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	Skupina	Relativní snížení rizika (95% CI)	P-hodnota
Skupina FTC/tenofovir-disoproxil ^a	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“ = sérokonvertér HIV; „Kohorta“ = 100 náhodně vybraných subjektů z obou skupin, s tenofovir-disoproxilem 245 mg a s emtricitabinem/tenofovir-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/tenofovir disoproxilu u dětí mladších než 12 let nebyly stanoveny.

Léčba infekce HIV-1 u pediatrické populace

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

Klinická účinnost a bezpečnost emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu byly stanoveny na základě studií s emtricitabinem a tenofovir-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 tenofovir-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 tenofovir-disoproxilu oproti placebu. 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 tenofovir-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 tenofovir-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 nahrazení 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 v 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/tenofovir-disoproxilu na ledviny a kosti při preexpoziční profylaxi u dospívajících jsou nejisté (viz bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bioekvivalence jedné potahované tablety s fixní kombinací emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu s jednou tvrdou tobolkou obsahující 200 mg emtricitabinu a jednou potahovanou 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 přibližně o 15 % u C_{max} je-li podán s velmi tučným nebo lehkým jídlem, ve srovnání s podáním nalačno. Za účelem optimalizace absorpce tenofoviru se doporučuje, aby byl emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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-disoproxilum 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 proteinu 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, účastníky se biotransformace léku. Emtricitabin rovněž neinhiboval uridin-5'-difosfoglukuronyl transferázu, enzym zodpovídající za glukuronidaci.

Eliminace

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

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

Starší populace

Farmakokinetické studie s emtricitabinem či tenofovirem (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 pediatrických pacientů užívajících perorálně denní dávky 245 mg tenofovir-disoproxilum 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-disoproxilum. 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 formou fixní kombinace dávkou 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 pacientů se středně těžkou poruchou a na 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientů 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 podstatně zvýšila mezi dialýzami léková expozice během 72 hodin na 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabinu, a během 48 hodin na 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofoviru.

U HIV infikovaných pacientů s poruchou funkce ledvin byla provedena malá klinická studie hodnotící bezpečnost, antivirovou aktivitu a farmakokinetiku tenofovir-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 neinfikovaných HBV jedinců s různým stupněm poruchy funkce jater. Obecně řečeno byla farmakokinetika emtricitabinu u infikovaných HBV jedinců podobná jako farmakokinetika u zdravých jedinců a u infikovaných HIV jedinců.

Jedincům neinfikovaným HIV s různým stupněm poruchy funkce jater hodnocené podle Child-Pugh-Turcottovy (CPT) klasifikace byla podána jednorázová dávka 245 mg tenofovir-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 $AUC_{0-\infty}$ tenofoviru u zdravých jedinců byly 223 (34,8 %) ng/ml, resp. 2 050 (50,8 %) ng•h/ml v porovnání s 289 (46,0 %) ng/ml a 2 310 (43,5 %) ng•h/ml u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater a 305 (24,8 %) ng/ml a 2 740 (44,0 %) ng•h/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 toxické účinky na 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 ≥ 5 násobných expozicích u pediatrických nebo dospělých jedinců. Kostní toxicita se vyskytovala u mladých infikovaných opic při velmi vysokých expozicích po subkutánním podání (≥ 40 násobná expozice u pacientů). Poznatky ze studií s potkany a opicemi naznačily, že v závislosti na podávané látce dochází k poklesu intestinální absorpce fosfátu s možnou sekundární redukcí BMD.

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

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

Studie reprodukční toxicity s potkany a králíky neprokázaly vliv na páření, fertilitu, březost nebo na parametry plodu. Ve studii perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxil snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při maternálně toxických dávkách.

Kombinace emtricitabinu a tenofovir-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

Mikrokrystalická celulóza
Částečně substituovaná hyprolóza
Červený oxid železitý (E 172)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Monohydrát laktosy
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin
Hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Balení lahviček

Po prvním otevření spotřebujte do 90 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s bílým neprůhledným polypropylenovým šroubovacím uzávěrem nebo bílým neprůhledným polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem s hliníkovou indukční těsnicí fólií a vysoušedlo.

Lahvička obsahuje 30 nebo 90 potahovaných tablet a ve vícečetných baleních obsahuje 90 potahovaných tablet (3 balení po 30).

Za studena tvarovaný laminovaný blistr se zabudovanou vrstvou vysoušedla na jedné straně a tvrdou tvrzenou hliníkovou fólií na straně druhé

Velikosti balení: 30 potahovaných tablet a jednodávkové blistry obsahující 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 potahovaných tablet.

Za studena tvarovaný laminovaný blistr (OPA/hliníkovou fólií/PVC) na jedné straně a tvrdou tvrzenou hliníkovou fólií na straně druhé

Velikosti balení: 30 potahovaných tablet a jednodávkové blistry obsahující 30 x 1, 90 x 1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/002
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009
EU/1/16/1133/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. prosince 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 22. 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/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

Medis International a.s
Bolatice, Průmyslová 961/16,
747 23 Bolatice, Česká republika

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
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 (PSURs)

Požadavky pro předkládání PSURs 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 Mylan dospělých nebo

dospívajících k užívání k 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 informace pro předepisující lékaře ohledně indikace přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan pro preexpozici 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 Mylan 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 Mylan pro PrEP.
- Obsahuje připomenutí faktorů, které pomohou identifikovat jedince s vysokým rizikem získání infekce HIV-1.
- Obsahuje připomenutí rizika rozvoje rezistence HIV-1 u nedagnostikovaných jedinců infikovaných HIV-1.
- Poskytuje bezpečnostní informace o dodržování dávkování, testování na HIV, stavu ledvin, kostí a HBV.

Kontrolní seznam pro předepisující lékaře ohledně PrEP:

- Obsahuje připomenutí k 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 Mylan, aby se snížilo riziko vzniku infekce HIV.
- Obsahuje připomenutí důležitosti přesného dodržování doporučených dávkovacích režimů.
- Poskytuje informace o tom, jak přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan užívat.
- Poskytuje informace o možných nežádoucích účincích.
- Poskytuje informace o tom, jak se přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan uchovává.

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

- Obsahuje připomenutí o nutnosti dodržovat plán dávkování.
- Obsahuje připomenutí plánovaných návštěv kliniky.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA (PRO BLISTRY A LAHVIČKY) ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg potahované tablety
emtricitabin/tenofovir-disoproxil

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 245 mg tenofoviru-disoproxilu (jako tenofovir-disoproxil-maleinát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Lahvičky

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

Blistry

30 potahovaných tablet

30 x 1 potahovaná tableta (jedno balení)

90 x 1 potahovaná tableta (jedno balení)

100 x 1 potahovaná tableta (jedno balení)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

pouze krabička

Datum otevření:

Lahvičky: Po otevření spotřebujte do 90 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009
EU/1/16/1133/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

emtricitabine/tenofovir disoproxil mylan

[Bude uvedeno pouze na krabičce]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

emtricitabin/tenofovir-disoproxil

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 245 mg tenofoviru-disoproxilu (jako tenofovir-disoproxil-maleinát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: monohydrát laktosy. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 90 (3 balení lahviček po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Po otevření spotřebujte do 90 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1133/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

emtricitabine/tenofovir disoproxil mylan

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

emtricitabin/tenofovir-disoproxil

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 245 mg tenofoviru-disoproxilu (jako tenofovir-disoproxil-maleinát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: monohydrát laktosy. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

pouze krabička

Datum otevření:

Po otevření spotřebujte do 90 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1133/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg potahované tablety
emtricitabin/tenofovir-disoproxil

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

perorální podání

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg potahované tablety emtricitabin/tenofovir-disoproxil

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

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

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan 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 Mylan má být vždy užíván v kombinaci s jinými léčivy k léčbě infekce HIV.
 - Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

- **Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 společně s dodržováním bezpečnějších sexuálních praktik:
Viz seznam opatření proti nákaze infekcí HIV uvedený v bodě 2.

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

Neužívejte přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan k léčbě infekce HIV nebo ke snížení rizika nákazy virem 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 Mylan ke snížení rizika, že se nakazíte HIV:

Tento přípravek může pomoci snížit riziko nákazy HIV pouze **před** tím, než se nakazíte.

- **Tento přípravek můžete začít užívat ke snížení rizika nákazy HIV pouze tehdy, jste-li HIV negativní.** Musíte podstoupit testování, aby se zjistilo, že nejste infikovaný(á) virem HIV. Tento přípravek neužívejte ke snížení rizika, pokud není potvrzeno, že jste HIV negativní. Lidé, kteří mají HIV, musí tento přípravek užívat v kombinaci s dalšími léky.
- **Mnoho testů na HIV nemusí zachytit nedávnou infekci.** 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 tohoto přípravku, nebo kdykoli během užívání tohoto přípravku.

Upozornění a opatření

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

- Abyste snížil(a) riziko, **užívejte tento přípravek každý den, ne pouze tehdy, když se domníváte, že se můžete nakazit HIV.** Nevynechávejte žádnou dávku přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ani 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 Mylan 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 Mylan k léčbě infekce HIV nebo ke snížení rizika nákazy HIV:

- **Emtricitabin/tenofovir-disoproxil 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. Tento přípravek se nemá podávat dospívajícím s existujícím onemocněním ledvin. Pokud máte problémy s ledvinami, může Vám lékař doporučit, abyste přestal(a) užívat emtricitabin/tenofovir-disoproxil, nebo pokud již máte HIV, abyste užíval(a) emtricitabin/tenofovir-disoproxil méně často. Emtricitabin/tenofovir-disoproxil se nedoporučuje užívat, jestliže máte těžké onemocnění ledvin nebo jste na hemodialýze.

- **Pokud máte osteoporózu, měl(a) jste zlomeninu nebo máte problémy s kostmi, poraďte se se svým lékařem.**

Kostní poruchy (projevující se jako přetrvávající nebo zhoršující se bolest kostí a někdy vedoucí ke zlomeninám) se mohou také objevit 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).** Pacienti s nákazou HIV, kteří trpí rovněž jaterním onemocněním (včetně chronické hepatitidy B nebo C), kteří jsou léčeni antiretroviroty, je 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 Mylan 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 emtricitabin/tenofovir-disoproxil užívat, bez ohledu na to, zda jste nebo nejste nakažen HIV. Je velmi důležité neukončovat léčbu emtricitabinem/tenofovir-disoproxilem, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem: viz bod 3, *Nepřestávejte užívat přípravek Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan.*
- **Informujte svého lékaře, jste-li starší 65 let.** Emtricitabin/tenofovir-disoproxil nebyl studován u pacientů starších 65 let.
- **Informujte svého lékaře, pokud nesnášíte laktózu** (viz část Přípravky Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje laktózu níže).

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

Užívání přípravku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan s jinými léčivy obsahujícími didanosin (užívaný k léčbě infekce HIV): Užívání emtricitabinu/tenofovir-disoproxilu 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 Mylan s jídlem a pitím

- Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan, 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 Mylan 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

Emtricitabin/tenofovir-disoproxil může být příčinou závratí. Pocítíte-li při užívání tohoto přípravku závratě, **neříd'te dopravní prostředek** ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje laktózu

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

3. Jak se přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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 léčíte s infekcí HIV**, lékař Vám předepíše přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan spolu s dalšími antiretrovirovými léky. Informace týkající se pokynů k užívání dalších antiretrovirových léčivých přípravků najdete v příslušných příbalových informacích.
- **Jestliže jste dospělý a užíváte tento přípravek ke snížení rizika nákazy HIV**, užívejte jej 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 Mylan, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

- **Jestliže si vzpomenete do 12 hodin** od doby, kdy přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan 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 Mylan, užijte jinou tabletu. Není potřeba užívat další tabletu v případě, že jste zvracel(a) za více než 1 hodinu po užití tohoto přípravku.

Nepřestávejte užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- **Jestliže užíváte přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan k léčbě infekce HIV,** ukončení užívání tablet může snížit účinnost léčby infekce HIV doporučené lékařem.
- **Jestliže užíváte přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ke snížení rizika nákazy HIV,** neukončujte užívání tohoto přípravku ani nevynechávejte žádnou dávku. Ukončení užívání tohoto přípravku nebo vynechání dávek může zvýšit riziko infekce HIV.
 - ➔ **Nepřestávejte užívat přípravek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bez konzultace s lékařem.**
- **Trpíte-li hepatitidou B,** je velmi důležité neukončovat léčbu přípravkem **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan,** 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 potenciálně ohrozit život. Laktátová acidóza se vyskytuje častěji u žen, zejména s nadváhou a u osob s onemocněním jater. Následující příznaky mohou být příznaky laktátové acidózy:

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

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

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

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Balení lahviček: spotřebujte do 90 dnů po prvním otevření.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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 Mylan obsahuje

- **Léčivými látkami jsou** *emtricitabin* a *tenofovir-disoproxil*. Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 245 mg tenofoviru-disoproxilu (jako tenofovir-disoproxil-maleinát).
- **Dalšími složkami jsou** mikrokrytalická celulóza, částečně substituovaná hypolosa, červený oxid železitý (E 172), bezvodý oxid křemičitý, monohydrát laktosy (viz bod 2 „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje laktosu“), magnesium-stearát, hypromelosa, oxid titaničitý (E 171), triacetin, hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133) a žlutý oxid železitý (E 172).

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, potahované tablety (tablety), jsou světle zelené, potahované, bikonvexní tablety ve tvaru tobolky o rozměrech 19,80 x 9,00 mm s vyraženým „M“ na jedné straně tablety a „ETD“ na straně druhé.

Tento přípravek je k dispozici v plastových lahvičkách obsahujících vysoušedlo (VYSOUŠEDLO NEJEZTE) a 30 nebo 90 potahovaných tablet, ve vícečetných balení pak 90 potahovaných tablet ve 3 lahvičkách; jedna s obsahem 30 potahovaných tablet, nebo balení blistrů se zabudovanou vrstvou vysoušedla obsahující 30, 30 x 1, 90 x 1 nebo 100 x 1 potahovaných tablet a balení blistrů obsahující 30, 30x1 nebo 90x1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

Výrobce:

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

Medis International a.s
výrobní závod Bolatice, Průmyslová 961/16, Bolatice
747 23, Česká republika

Viatri Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Německo

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

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

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>.