

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg filmom obalené tablety  
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### 200 mg/10 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamid-monofumarát zodpovedajúci 10 mg tenofovir-alafenamidu.

### 200 mg/25 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamid-monofumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

### 200 mg/10 mg filmom obalené tablety

Sivá, filmom obalená bikonvexná tableta obdĺžnikového tvaru so skosenou hranou s rozmermi (približne 15 mm × 7 mm), s vtláčeným nápisom „ET 1“ na jednej strane tablety a „V“ na druhej strane.

### 200 mg/25 mg filmom obalené tablety

Modrá, filmom obalená bikonvexná tableta obdĺžnikového tvaru so skosenou hranou s rozmermi (približne 15 mm × 7 mm), s vtláčeným nápisom „ET 2“ na jednej strane tablety a „V“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg), ktorí sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) (pozri časti 4.2 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu musí začať lekár so skúsenosťami s liečbou infekcie HIV.

#### Dávkovanie

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa má podávať podľa pokynov v tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris podľa tretej látky v liečebnom režime HIV**

| <b>Dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris</b>              | <b>Tretia látka v liečebnom režime HIV (pozri časť 4.5)</b>                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg jedenkrát denne | atazanavir s ritonavírom alebo kobicistátom<br>darunavir s ritonavírom alebo kobicistátom <sup>1</sup><br>lopinavir s ritonavírom |
| Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/25 mg jedenkrát denne | dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapín,<br>rilpivirín, raltegravir                                                         |

<sup>1</sup> Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg v kombinácii s darunavírom 800 mg a kobicistátom 150 mg, podávané ako kombinovaná tableta s pevnou dávkou, sa študoval u predtým neliečených pacientov, pozri časť 5.1.

#### *Vynechané dávky*

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris do 18 hodín od zvyčajného času užívania, má ju užiť čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris o viac ako 18 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 1 hodiny od užívania Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, má užiť ďalšiu tabletu.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris (pozri časti 5.1 a 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U dospelých ani dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg) s odhadovaným klírensom kreatinínu ( $\text{CrCl}$ )  $\geq 30$  ml/min sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. U pacientov, u ktorých odhadovaný  $\text{CrCl}$  počas liečby klesne pod 30 ml/min, sa má liečba liekom Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris prerušiť (pozri časť 5.2).

U dospelých pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný  $\text{CrCl} < 15$  ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Liečbe liekom Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa má u týchto pacientov vo všeobecnosti vyhýbať, možno ju však použiť, ak potenciálne prínosy prevyšujú potenciálne riziká (pozri časti 4.4 a 5.2). V dňoch hemodialýzy sa má Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris podávať po dokončení hemodialyzačnej liečby.

Liečbe liekom Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa má vyhýbať u pacientov s odhadovaným  $\text{CrCl} \geq 15$  ml/min a  $< 30$  ml/min alebo  $< 15$  ml/min u tých pacientov, ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze, pretože bezpečnosť Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nebola v týchto populáciách stanovená.

K dispozícii nie sú žiadne údaje, na základe ktorých by bolo možné odporučiť dávku u detí vo veku do 18 rokov s koncovým štádiom ochorenia obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu u detí vo veku do 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou  $< 35$  kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

## Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa má užívať jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Neodporúča sa filmom obalenú tabletu hrýzť ani rozdrviť, pre jej horkú chuť.

V prípade pacientov, ktorí tabletu nedokážu prehltnúť celú, možno tabletu rozdeliť na dve polovice a tie užiť za sebou, čím sa zabezpečí okamžité užitie celej dávky.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Pacienti súbežne infikovaní HIV a vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatítidou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich reakcií na pečeň.

Bezpečnosť a účinnosť Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u pacientov súbežne infikovaných HIV-1 a vírusom hepatitídy C (HCV) neboli stanovené.

Tenofovir-alafenamid je aktívny voči vírusu hepatitídy B (HBV). Ukončenie liečby Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV sa môže spájať so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV, u ktorých sa ukončí liečba Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, sa majú dôkladne sledovať na základe klinických a laboratórnych vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby.

#### Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u pacientov s významnými ochoreniami pečene neboli stanovené (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s existujúcou pečnovou dysfunkciou vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a majú byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takýchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

#### Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

#### Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické

poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

#### Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Medzi relevantné príklady patria cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

V prípade imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

#### Pacienti s HIV-1 vykazujúcim mutácie

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis sa nemá podávať pacientom s HIV-1 vykazujúcim mutáciu K65R, ktorí boli predtým liečení antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 5.1).

#### Terapia trojkombináciou nukleozidov

Pri kombinácii tenofovir-dizoproxilu s lamivudínom a abakavirom, ako aj s lamivudínom a didanozínom v režime jedenkrát denne bola hlásená vysoká miera virologického zlyhania a výskytu rezistencie v skorej fáze liečby. Preto je možné, že sa budú pozorovať rovnaké problémy pri podávaní Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis s tretím nukleozidovým analógom.

#### Oportúnne infekcie

U pacientov, ktorí dostávajú Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis alebo inú antiretrovírusovú terapiu, sa môžu naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcií, a preto musia zostať pod dôkladným klinickým dohľadom lekára, skúseným v liečbe pacientov s HIV pridruženými chorobami.

#### Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

#### Nefrotoxicita

Pri užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-alafenamid boli po ich uvedení na trh hlásené prípady porúch funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek a proximálnej renálnej tubulopatie. Nie je možné vylúčiť potenciálne riziko nefrotoxicity vyplývajúce z chronickej expozície nízkym hladinám tenofoviru ako dôsledok podávania tenofovir-alafenamidu (pozri časť 5.3).

Odporúča sa, aby sa u všetkých pacientov pred liečbou alebo pri začatí liečby Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vyhodnotila funkcia obličiek a aby sa podľa klinickej potreby u všetkých pacientov monitorovala aj počas liečby. U pacientov, u ktorých dôjde ku klinicky významnému zhoršeniu funkcie obličiek alebo k dôkazu proximálnej renálnej tubulopatie, má sa zvážiť prerušenie liečby Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

#### Pacienti s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze

Liečbe liekom Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa má vo všeobecnosti vyhýbať u dospelých s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhľadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze, možno ju však použiť, ak potenciálne prínosy prevyšujú potenciálne riziká (pozri časť 4.2). V štúdií s emtricitabínom + tenofovir-alafenamidom v kombinácii s elvitegravirom + kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) u dospelých s infekciou HIV-1 s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhľadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa udržala účinnosť počas 48 týždňov, expozícia emtricitabínu však bola významne vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Aj keď neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky, dôsledky zvýšenej expozície emtricitabínu ostávajú nejasné (pozri časti 4.8 a 5.2).

#### Súbežné podávanie iných liekov

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa neodporúča podávať súbežne s niektorými antikonvulzívami (napr. karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenobarbitálom a fenytoínom), antimykobakteriálnymi liekmi (napr. rifampicínom, rifabutínom, rifapentínom), ľubovníkom bodkovaným a inhibítormi HIV proteázy (PI) inými než je atazanavir, lopinavir a darunavir (pozri časť 4.5).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa nesmie podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-alafenamid, tenofovir-dizoproxil, emtricitabín, lamivudín ani adefovir-dipivoxil.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa nesmie podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-alafenamid, tenofovir-dizoproxil, emtricitabín, lamivudín ani adefovir-dipivoxil.

#### Emtricitabín

*In vitro* a klinické farmakokinetické štúdie liekových interakcií ukázali, že pravdepodobnosť interakcií emtricitabínu s inými liekmi sprostredkovaných CYP je nízka. Súbežné podávanie emtricitabínu s liekmi, ktoré sa vylučujú aktívnou tubulárnou sekréciou, môže zvyšovať koncentrácie emtricitabínu, a/alebo súbežne podávaného lieku. Lieky, ktoré znižujú renálnu funkciu, môžu zvyšovať koncentrácie emtricitabínu.

#### Tenofovir-alafenamid

Tenofovir-alafenamid sa transportuje prostredníctvom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Lieky, ktoré silne ovplyvňujú aktivitu P-gp a BCRP, môžu spôsobiť zmeny absorpcie tenofovir-alafenamidu. V prípade liekov, ktoré indukujú aktivitu P-gp (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenobarbitál), sa očakáva zníženie absorpcie tenofovir-alafenamidu, následkom čoho je zníženie plazmatických koncentrácií tenofovir-alafenamidu, ktoré môže viesť k strate terapeutického účinku emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu.

a k vzniku rezistencie. Pri súbežnom podávaní emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu s inými liekmi, ktoré inhibujú P-gp a aktivitu BCRP (napr. kobicistát, ritonavir, ciklosporín), sa očakáva zvýšenie absorpcie a plazmatickej koncentrácie tenofovir-alafenamidu. Na základe údajov zo štúdie *in vitro* sa pri súbežnom podávaní tenofovir-alafenamidu a inhibítorov xantínoxidázy (napr. febuxostatu) neočakáva zvýšenie systémovej expozície tenofoviru *in vivo*.

Tenofovir-alafenamid nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 *in vitro*. Nie je ani inhibítorom ani induktorom CYP3A *in vivo*. Tenofovir-alafenamid je substrátom OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*. Distribúciu tenofovir-alafenamidu v tele môže ovplyvniť aktivita OATP1B1 a OATP1B3.

#### Iné interakcie

Tenofovir-alafenamid nie je inhibítorom ľudskej uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 *in vitro*. Nie je známe, či je tenofovir-alafenamid inhibítorom iných UGT enzýmov. Emtricitabín neinhiboval glukuronidačnú reakciu nešpecifického substrátu UGT *in vitro*.

Interakcie medzi zložkami emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu a možnými, súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 2 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“). Opísané interakcie sa zakladajú na štúdiách vykonaných s emtricitabínom/tenofovir-alafenamidom alebo jednotlivými zložkami emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu a/alebo s ich kombináciou, alebo sú potenciálnymi liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť s emtricitabínom/tenofovir-alafenamidom.

**Tabuľka 2: Interakcie medzi jednotlivými zložkami Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix a inými liekmi**

| Liek podľa terapeutického oblasti <sup>1</sup> | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                 | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix                                 |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIINFECTÍVA</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                           |
| <b>Antimykotiká</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                           |
| ketokonazol<br>itakonazol                      | Interakcia so žiadnou zložkou Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix sa neskúmala.<br><br>Očakáva sa, že súbežné podávanie ketokonazolu alebo itakonazolu, ktoré sú silnými inhibítormi P-gp, zvýši plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu.                                                              | Odporúčaná dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix je 200/10 mg jedenkrát denne.                                |
| flukonazol<br>isavukonazol                     | Interakcia so žiadnou zložkou Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix sa neskúmala.<br><br>Súbežné podávanie flukonazolu alebo isavukonazolu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu.                                                                                                          | Dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| <b>Antimykobakteriálne lieky</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                           |
| rifabutín<br>rifampicín<br>rifapentín          | Interakcia so žiadnou zložkou Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix sa neskúmala.<br><br>Súbežné podávanie rifampicínu, rifabutínu a rifapentínu ktoré sú induktormi P-gp, môže znížiť plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie. | Súbežné podávanie Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix a rifabutínu, rifampicínu alebo rifapentínu sa neodporúča.  |

| Liek podľa<br>terapeutickej oblasti <sup>1</sup>                                                                                                                                                 | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC,<br>C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Emtricitabine/Tenofovir<br>alafenamide Viatris                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lieky proti vírusu hepatitídy C</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                              |
| ledipasvir (90 mg<br>jedenkrát<br>denne)/sofosbuvir<br>(400 mg jedenkrát<br>denne), emtricitabín<br>(200 mg jedenkrát<br>denne)/tenofovir-<br>alafenamid (10 mg<br>jedenkrát denne) <sup>3</sup> | <p>Ledipasvir:<br/>AUC: ↑ 79 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 65 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 93 %</p> <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↑ 47 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 29 %</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru:<br/>AUC: ↑ 48 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 66 %</p> <p>Emtricitabín:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> | Nie je potrebná žiadna úprava dávky ledipasviru alebo sofosbuviru. Dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| ledipasvir (90 mg<br>jedenkrát<br>denne)/sofosbuvir<br>(400 mg jedenkrát<br>denne), emtricitabín<br>(200 mg jedenkrát<br>denne)/tenofovir-<br>alafenamid (25 mg<br>jedenkrát denne) <sup>4</sup> | <p>Ledipasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabín:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid:<br/>AUC: ↑ 32 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p>                               | Nie je potrebná žiadna úprava dávky ledipasviru alebo sofosbuviru. Dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |

| Liek podľa<br>terapeutickej oblasti <sup>1</sup>                                                                                                                                                                           | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC,<br>C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Emtricitabine/Tenofovir<br>alafenamide Viatris                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sofosbuvir (400 mg<br>jedenkrát<br>denne)/velpatasvir<br>(100 mg jedenkrát<br>denne), emtricitabín<br>(200 mg jedenkrát<br>denne)/tenofovir-<br>alafenamid (10 mg<br>jedenkrát denne) <sup>3</sup>                         | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↑ 37 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru:<br/>AUC: ↑ 48 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 58 %</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↑ 50 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 30 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 60 %</p> <p>Emtricitabín:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 20 %</p>                                                          | Nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru, velpatasviru alebo voxilapreviru. Dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| sofosbuvir/velpatasvir/<br>voxilaprevir<br>(400 mg/100 mg/100 mg<br>+100 mg jedenkrát<br>denne) <sup>7/</sup><br>emtricitabín (200 mg<br>jedenkrát denne)/<br>tenofovir-alafenamid<br>(10 mg jedenkrát denne) <sup>3</sup> | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 27 %</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru:<br/>AUC: ↑ 43 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 46 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir:<br/>AUC: ↑ 171 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 350 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 92 %</p> <p>Emtricitabín:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 21 %</p> |                                                                                                                                                                                                              |

| Liek podľa terapeutick <sup>1</sup>                                                                                                                                                             | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg +100 mgjedenkrát denne) <sup>7/</sup> emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-alafenamid (25 mg jedenkrát denne) <sup>4</sup> | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabín:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid:<br/>AUC: ↑ 52 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 32 %</p> | Nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru, velpatasviru alebo voxilapreviru. Dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| <b>ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY</b>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Inhibitory HIV proteázy</b>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                              |
| atazanavir/kobicistát (300 mg/150 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (10 mg)                                                                                                             | <p>Tenofovir-alafenamid:<br/>AUC: ↑ 75 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 80 %</p> <p>Atazanavir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Odporúčaná dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/10 mg jedenkrát denne.                                                                                                                   |
| atazanavir/ritonavir (300/100 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (10 mg)                                                                                                                 | <p>Tenofovir-alafenamid:<br/>AUC: ↑ 91 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 77 %</p> <p>Atazanavir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Odporúčaná dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/10 mg jedenkrát denne.                                                                                                                   |
| darunavir/kobicistát (800/150 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (25 mg jedenkrát denne) <sup>5</sup>                                                                                    | <p>Tenofovir-alafenamid:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:<br/>AUC: ↑ 224 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 216 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 221 %</p> <p>Darunavir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>                                                                                                                                                                                                            | Odporúčaná dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/10 mg jedenkrát denne.                                                                                                                   |

| Liek podľa terapeutického oblasti <sup>1</sup>                                                  | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                      | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| darunavir/ritonavir (800/100 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (10 mg jedenkrát denne)  | Tenofovir-alafenamid:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 105 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 142 %<br><br>Darunavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                        | Odporúčaná dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/10 mg jedenkrát denne.                                                  |
| lopinavir/ritonavir (800/200 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (10 mg jedenkrát denne)  | Tenofovir-alafenamid:<br>AUC: ↑ 47 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 119 %<br><br>Lopinavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                             | Odporúčaná dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/10 mg jedenkrát denne.                                                  |
| tipranavir/ritonavir                                                                            | Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala.<br>Tipranavir/ritonavir vedú k indukci P-gp. Pri používaní tipranaviru/ritonaviru v kombinácii s emtricitabínom/tenofovir-alafenamidom sa očakáva znížená expozícia tenofovir-alafenamidu. | Súbežné podávanie s Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa neodporúča.                                                              |
| iné inhibítory proteázy                                                                         | Účinok nie je známy.                                                                                                                                                                                                                                                       | Nie sú k dispozícii žiadne údaje, na základe ktorých by bolo možné odporúčať dávkovanie pre súbežné podávanie s inými inhibítormi proteázy. |
| <b>Iné HIV antiretrovirové lieky</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                             |
| dolutegravir (50 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (10 mg jedenkrát denne) <sup>3</sup> | Tenofovir-alafenamid:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Dolutegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                     | Odporúčaná dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/25 mg jedenkrát denne.                                                  |
| rilpivirín (25 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (25 mg jedenkrát denne)                | Tenofovir-alafenamid:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rilpivirín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                       | Odporúčaná dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/25 mg jedenkrát denne.                                                  |
| efavirenz (600 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (40 mg jedenkrát denne) <sup>4</sup>   | Tenofovir-alafenamid:<br>AUC: ↓ 14 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 22 %                                                                                                                                                                                                          | Odporúčaná dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/25 mg jedenkrát denne.                                                  |

| Liek podľa terapeutického oblasti <sup>1</sup>                                                                                              | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                             | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| maraviroc<br>nevirapín<br>raltegravir                                                                                                       | Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala.<br>Neočakáva sa vplyv maravirocu, nevirapínu alebo raltegraviru na expozíciu tenofovir-alafenamidu ani vplyv na metabolické a vylučovacie dráhy súvisiace s maravirocom, nevirapínom alebo raltegravírom.                         | Odporúčaná dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/25 mg jedenkrát denne.                                                                                |
| <b>ANTIKONVULZÍVA</b>                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |
| oxkarbazepín<br>fenobarbitál<br>fenytoín                                                                                                    | Interakcia so žiadnou zložkou emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu sa neskúmala.<br>Súbežné podávanie oxkarbazepínu, fenobarbitálu alebo fenytoínu, ktoré sú induktormi P-gp, môže znížiť plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie. | Súbežné podávanie Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris a oxkarbazepínu, fenobarbitálu alebo fenytoínu sa neodporúča.                                               |
| karbamazepín (titrovaný zo 100 mg na 300 mg dvakrát denne), emtricitabín/tenofovir-alafenamid (200 mg/25 mg jedenkrát denne) <sup>5,6</sup> | Tenofovir-alafenamid:<br>AUC: ↓ 55 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 57 %<br><br>Súbežné podávanie karbamazepínu a induktorov P-gp znižuje plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie.                                                       | Súbežné podávanie Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris a karbamazepínu sa neodporúča.                                                                              |
| <b>ANTIDEPRESÍVA</b>                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |
| sertralín (50 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (10 mg jedenkrát denne) <sup>3</sup>                                                | Tenofovir-alafenamid:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Sertralín:<br>AUC: ↑ 9 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 14 %                                                                                                                                                                                              | Nie je potrebná žiadna úprava dávky sertralínu. Dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| <b>BYLINKOVÉ PRODUKTY</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |
| ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                                          | Interakcia so žiadnou zložkou Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa neskúmala.<br><br>Súbežné podávanie ľubovníka bodkovaného, ktorý je induktorom P-gp, môže znížiť plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie.            | Súbežné podávanie Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris s ľubovníkom bodkovaným sa neodporúča.                                                                      |
| <b>IMUNOSUPRESÍVA</b>                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |
| cyklosporín                                                                                                                                 | Interakcia so žiadnou zložkou Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa neskúmala.<br><br>Očakáva sa, že súbežné podávanie cyklosporínu, ktorý je silným inhibítorom P-gp, zvýši plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu.                                                                             | Odporúčaná dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je 200/10 mg jedenkrát denne.                                                                                |

| Liek podľa terapeutick <sup>1</sup> ej oblasti                                                                                                                             | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                   | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA</b>                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                   |
| norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jedenkrát denne), etinylestradiol (0,025 mg jedenkrát denne), emtricitabín/tenofovir-alafenamid (200/25 mg jedenkrát denne) <sup>5</sup> | Norelgestromín<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Norgestrel:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Etinylestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔ | Nie je potrebná žiadna úprava dávky norgestimátu/etinylestradiolu. Dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| <b>SEDATÍVA/HYPNOTIKA</b>                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                   |
| perorálne podávaný midazolam (2,5 mg jednorazová dávka), tenofovir-alafenamid (25 mg jedenkrát denne)                                                                      | Midazolam:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                            | Nie je potrebná žiadna úprava dávky midazolamu. Dávka Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2).         |
| intravenózne podávaný midazolam (1 mg jednorazová dávka), tenofovir-alafenamid (25 mg jedenkrát denne)                                                                     | Midazolam:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                   |

<sup>1</sup> Ak sú k dispozícii dávky, sú to dávky použité v klinických interakčných štúdiách.

<sup>2</sup> Keď sú k dispozícii údaje zo štúdií liekových interakcií.

<sup>3</sup> Štúdia vykonaná s kombinovanou tabletou s pevnou dávkou elvitegraviru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu.

<sup>4</sup> Štúdia vykonaná s kombinovanou tabletou s pevnou dávkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-alafenamidu.

<sup>5</sup> Štúdia vykonaná s emtricitabínom/tenofovir-alafenamidom.

<sup>6</sup> Emtricitabín/tenofovir-alafenamid sa užíval v tejto štúdii s jedlom.

<sup>7</sup> Štúdia vykonaná s dodatočným voxilaprevirom v dávke 100 mg na dosiahnutie expozícií voxilapreviru očakávaných u pacientov infikovaných vírusom HCV.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne adekvátne a riadne kontrolované štúdie s emtricitabínom/tenofovir-alafenamidom ani s jeho zložkami. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití tenofovir-alafenamidu u gravidných žien. Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 exponovaných gravidít) však nepoukazuje na malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu spojenú s emtricitabínom.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky emtricitabínu z hľadiska parametrov fertility, gravidity, fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja. Štúdie tenofovir-alafenamidu na zvieratách nepreukázali žiadny dôkaz škodlivých účinkov z hľadiska parametrov fertility, gravidity ani fetálneho vývoja (pozri časť 5.3).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa má používať počas gravidity, len ak potenciálny prínos zdôvodňuje jej potenciálne riziko pre plod.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa tenofovir-alafenamid vylučuje do ľudského mlieka. Emtricitabín sa vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že tenofovir sa vylučuje do materského mlieka.

Nie sú dostatočné informácie o účinkoch emtricitabínu a tenofoviru u novorodencov/dojčiat, preto sa Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nemá užívať počas dojčenia.

Aby sa zabránilo prenosu HIV na dojčatá, odporúča sa, aby ženy infikované HIV svoje deti nedojčili.

## Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitě získané počas používania emtricitabín/tenofovir-alafenamidu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu na párenie ani parametre fertility (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby emtricitabínom/tenofovir-alafenamidom sa hlásili závraty.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Vyhodnotenie nežiaducich účinkov sa zakladá na údajoch o bezpečnosti získaných v rámci všetkých štúdií fázy 2 a 3, v ktorých pacienti infikovaní HIV-1 dostávali lieky obsahujúce emtricitabín a tenofovir-alafenamid, a na skúsenostiach po uvedení na trh. V klinických štúdiách vykonávaných s predtým neliečenými dospelými pacientmi dostávajúcimi emtricitabín a tenofovir-alafenamid s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou obsahujúcej 150 mg elvitegravíru/150 mg kobicistátu/200 mg emtricitabínu/10 mg tenofovir-alafenamidu (ako fumarát) (E/C/F/TAF) počas 144 týždňov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami hnačka (7 %), nevoľnosť (11 %) a bolesť hlavy (6 %).

#### Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky v tabuľke 3 sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ).

**Tabuľka 3: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií<sup>1</sup>**

| Frekvencia                                                        | Nežiaduca reakcia                                            |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>                        |                                                              |
| Menej časté:                                                      | anémia <sup>2</sup>                                          |
| <i>Psychické poruchy</i>                                          |                                                              |
| Časté:                                                            | abnormálne sny                                               |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                                  |                                                              |
| Časté:                                                            | bolesť hlavy, závrat                                         |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>                        |                                                              |
| Veľmi časté:                                                      | Nevoľnosť                                                    |
| Časté:                                                            | hnačka, vracanie, bolesť brucha, plynatosť                   |
| Menej časté:                                                      | Dyspepsia                                                    |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>                          |                                                              |
| Časté:                                                            | Vyrážka                                                      |
| Menej časté:                                                      | angioedém <sup>3, 4</sup> , pruritus, urtikária <sup>4</sup> |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> |                                                              |
| Menej časté:                                                      | Artralgia                                                    |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>                 |                                                              |
| Časté:                                                            | Únava                                                        |

<sup>1</sup> S výnimkou angioedému, anémie a urtikárie (pozri poznámky 2, 3 a 4) boli všetky nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách liekov obsahujúcich F/TAF. Frekvencie boli odvodené z klinických štúdií E/C/F/TAF fázy 3 vykonávaných s 866 predtým neliečenými dospelými pacientmi počas až 144 týždňov liečby (GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111).

<sup>2</sup> Táto nežiaduca reakcia sa v klinických štúdiách liekov obsahujúcich F/TAF nepozorovala, no bola identifikovaná v klinických štúdiách alebo po uvedení emtricitabínu na trh pri jeho použití s inými antiretrovírusovými liekmi.

<sup>3</sup> Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas sledovania po uvedení liekov obsahujúcich emtricitabín na trh.

<sup>4</sup> Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich tenofovir-alafenamid na trh.

### Opis vybraných nežiaducich účinkov

#### *Syndróm imunitnej reaktívácie*

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

#### *Osteonekróza*

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### *Zmeny lipidových parametrov*

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi sa v 144. týždni v oboch liečených skupinách obsahujúcich tenofovir-alafenamidfumarát a tenofovir-dizoproxilfumarát pozorovali zvýšenia lipidových parametrov nalačno oproti počiatočnej hodnote: celkového cholesterolu, priameho cholesterolu v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL) a v lipoproteínoch s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridov. Medián zvýšenia oproti počiatočnej hodnote týchto parametrov bol v 144. týždni väčší v skupine s E/C/F/TAF v porovnaní so skupinou s elvitegravírom 150 mg/kobicistátom 150 mg/emtricitabínom 200 mg/tenofovir-dizoproxilom (ako fumarátom) 245 mg (E/C/F/TDF) ( $p < 0,001$  rozdiel medzi liečenými skupinami v celkovom cholesterolu, priamom LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu a triglyceridoch nalačno). Medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatočnej hodnote v pomere celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu v 144. týždni bol 0,2 (–0,3; 0,7) v skupine s E/C/F/TAF a 0,1 (–0,4; 0,6) v skupine s E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  rozdiel medzi liečenými skupinami).

V štúdiu s pacientmi s virologickou supresiou, ktorí prechádzajú z emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu na emtricitabín/tenofovir-alafenamid pri ponechaní tretieho antiretrovírusového lieku (štúdia GS-US-311-1089), bolo pozorované zvýšenie lipidových parametrov nalačno oproti

začiatocnej hodnote: celkového cholesterolu, priameho cholesterolu LDL a triglyceridov v skupine s emtricitabínom/tenofovir-alafenamidom v porovnaní s malou zmenou v skupine s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom ( $p \leq 0,009$  pre rozdiel medzi skupinami v zmenách oproti začiatocnej hodnote). V prípade mediánu hodnôt cholesterolu HDL a glukózy nalačno alebo v pomere celkového cholesterolu voči cholesterolu HDL nalačno v oboch liečebných skupinách v 96. týždni došlo len k malej zmene oproti začiatocnej hodnote. Žiadna zo zmien sa nepovažovala za klinicky relevantnú.

V štúdií s dospelými pacientmi s virologickou supresiou prechádzajúcich z abakaviru/lamivudínu na emtricitabín/tenofovir-alafenamid pri ponechaní tretieho antiretrovírusového lieku (štúdia GS-US-311-1717) boli pozorované minimálne zmeny lipidových parametrov.

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu sa vyhodnocovala počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-0106), v ktorej HIV-1 infikovaní, predtým neliečení pediatrickí pacienti vo veku od 12 do < 18 rokov dostávali emtricitabín a tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Bezpečnostný profil kombinácie emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu podávanej s elvitegravirom a kobicistátom u 50 dospievajúcich pacientov bol podobný ako u dospelých (pozri časť 5.1).

#### Iné osobitné populácie

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu sa vyhodnocovala počas 144 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-0112), v ktorej 248 pacientov infikovaných HIV-1, ktorí boli buď predtým neliečení ( $n = 6$ ), alebo mali virologickú supresiu ( $n = 242$ ) s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy [ $eGFR_{CG}$ ]: 30 – 69 ml/min), dostávalo emtricitabín a tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Bezpečnostný profil u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bol podobný ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu sa vyhodnocovala počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-1825) s jedným ramenom, v ktorej 55 pacientov infikovaných HIV-1 s virologickou supresiou s koncovým štádiom ochorenia obličiek ( $eGFR_{CG} < 15$  ml/min) na dlhodobej hemodialýze dostávalo emtricitabín a tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhobnej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (pozri časť 5.2).

##### *Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV*

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamid [E/C/F/TAF]) sa vyhodnocovala u 72 pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV dostávajúcich liečbu HIV v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-1249) počas 48 týždňov, v ktorej pacienti prešli z iného režimu antiretrovírusovej liečby (ktorá zahŕňala tenofovir-dizoproxilfumarát [TDF] u 69 zo 72 pacientov) na E/C/F/TAF. Na základe týchto obmedzených údajov bol bezpečnostný profil emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou u pacientov so súbežnou infekciou HIV/HBV podobný ako u pacientov s monoinfekciou HIV-1 (pozri časť 4.4).

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný z dôvodu toxicity (pozri časť 4.8). Liečba predávkovania s Emtricitabíne/Tenofovir alafenamide Viatris zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania základných životných funkcií, ako aj pozorovanie klinického stavu pacienta.

Emtricitabín možno odstrániť hemodialýzou, ktorá odstráni približne 30 % dávky emtricitabínu v priebehu 3-hodinovej dialýzy začínajúcej do 1,5 hodiny od podania emtricitabínu. Tenofovir sa účinne odstraňuje hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 54 %. Nie je známe, či emtricitabín alebo tenofovir možno odstrániť peritoneálnou dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie. ATC kód: J05AR17.

#### Mechanizmus účinku

Emtricitabín je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI) a nukleozidový analóg 2'-deoxycytidínu. Emtricitabín sa fosforyluje celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát. Emtricitabíntrifosfát inhibuje replikáciu HIV jeho integráciou do vírusovej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) prostredníctvom HIV reverznej transkriptázy (RT), ktorá má za následok prerušenie DNA reťazca. Emtricitabín vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Tenofovir-alafenamid je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI) a fosfonamidátový prekurzor tenofoviru (analóg 2'-deoxyadenozinmonofosfátu). Tenofovir-alafenamid preniká do buniek a z dôvodu zvýšenej plazmatickej stability a vnútrobunkovej aktivácie cez hydrolýzu prostredníctvom katepsínu A je tenofovir-alafenamid účinnejší než tenofovir-dizoproxilfumarát pri zvyšovaní koncentrácie tenofoviru v mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) alebo v cieľových bunkách HIV vrátane lymfocytov a makrofágov. Vnútrobunkový tenofovir sa následne fosforyluje na farmakologicky aktívny metabolit tenofovirdifosfát. Tenofovirdifosfát inhibuje replikáciu HIV jeho integráciou do vírusovej DNA prostredníctvom HIV RT, ktorá má za následok prerušenie DNA reťazca. Tenofovir vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Emtricitabín a tenofovir-alafenamid vykazovali synergistickú antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre. Pri kombinácii emtricitabínu alebo tenofovir-alafenamidu s inými antiretrovirotikami sa nepozoroval žiadny antagonizmus.

Antivírusová aktivita emtricitabínu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, bunkovej línii MAGI CCR5 a PBMC. Hodnoty 50 %-nej účinnej koncentrácie (EC<sub>50</sub>) emtricitabínu boli v rozsahu od 0,0013 do 0,64 µM. Emtricitabín vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 kmeňom A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC<sub>50</sub> boli v rozsahu od 0,007 do 0,075 µM) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC<sub>50</sub> boli v rozsahu od 0,007 do 1,5 µM).

Antivírusová aktivita tenofovir-alafenamidu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 podtypu B bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, PBMC, primárnych monocytových/makrofágových bunkách a v lymfocytoch CD4<sup>+</sup>-T. Hodnoty EC<sub>50</sub> tenofovir-alafenamidu boli v rozsahu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofovir-alafenamid vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti všetkým HIV-1 skupinám (M, N a O) vrátane podtypov A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC<sub>50</sub> boli v rozsahu od 0,10 do 12,0 nM) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC<sub>50</sub> boli v rozsahu od 0,91 do 2,63 nM).

## Rezistencia

### *In vitro*

Znížená citlivosť na emtricitabín súvisí s mutáciami M184V/I v HIV-1 RT.

Izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou voči tenofovir-alafenamidu exprimujú mutáciu K65R v HIV-1 RT. Okrem toho sa prechodne pozorovala mutácia K70E v HIV-1 RT.

### *U predtým neliečených pacientov*

V zlúčenej analýze pacientov predtým neliečených antiretrovírusovými liekmi dostávajúcich emtricitabín a tenofovir-alafenamid (10 mg) podávané s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou v štúdiách fázy 3 GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 sa určovanie genotypu vykonávalo na plazmatických izolátoch HIV-1 od všetkých pacientov s hladinou HIV-1 RNA  $\geq 400$  kópií/ml pri potvrdenom virologickom zlyhaní, v 144. týždni alebo v čase predčasného ukončenia užívania skúšaného lieku. Až do 144. týždňa sa pozoroval rozvoj jednej alebo viacerých primárnych mutácií spojených s rezistenciou voči emtricitabínu, tenofovir-alafenamidu alebo elvitegraviru pri izolátoch HIV-1 od 12 z 22 pacientov s použiteľnými genotypovými údajmi z párovaných izolátov na začiatku liečby a pri zlyhaní liečby E/C/F/TAF (12 z 866 pacientov [1,4 %]) v porovnaní s 12 z 20 izolátov pri zlyhaní liečby od pacientov s použiteľnými genotypovými údajmi v skupine s E/C/F/TDF (12 z 867 pacientov [1,4 %]). V skupine s E/C/F/TAF vznikli mutácie M184V/I (n = 11) a K65R/N (n = 2) v RT a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) a N155H (n = 2) v integráze. V izolátoch HIV-1 od 12 pacientov s vyvinutou rezistenciou v skupine E/C/F/TDF vznikli mutácie M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) a L210W (n = 1) v RT a E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) a N155H/S (n = 3) v integráze. V prípade väčšiny izolátov HIV-1 od pacientov v oboch liečených skupinách, u ktorých vznikli mutácie v integráze spôsobujúce rezistenciu voči elvitegraviru, vznikli aj mutácie v RT spôsobujúce rezistenciu voči emtricitabínu.

### *U pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV*

V klinickej štúdii s pacientmi infikovanými HIV s virologickou supresiou, ktorí boli súbežne infikovaní chronickou hepatitídou B a ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-alafenamid podávané spolu s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) počas 48 týždňov (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienti vyhovelí kritériám na analýzu rezistencie. U týchto 2 pacientov nebola identifikovaná vo vírusoch HIV-1 ani HBV žiadna substitúcia aminokyselín spojená s rezistenciou na niektorú zo zložiek E/C/F/TAF.

### *Skrížená rezistencia u predtým neliečených pacientov alebo pacientov s virologickou supresiou infikovaných HIV-1*

Vírusy rezistentné voči emtricitabínu so substitúciou M184V/I boli skrížene rezistentné voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči didanozínu, stavudínu, tenofoviru a zidovudínu.

Mutácie K65R a K70E spôsobujú zníženú citlivosť voči abakaviru, didanozínu, lamivudínu, emtricitabínu a tenofoviru, ale zachovávajú citlivosť voči zidovudínu.

Vírus HIV-1 multirezistentný voči nukleozidom s mutáciou dvojitej inzercie T69S alebo s komplexom mutácií Q151M vrátane K65R vykazoval zníženú citlivosť voči tenofovir-alafenamidu.

## Klinické údaje

Nevykonalí sa žiadne štúdie účinnosti a bezpečnosti s emtricitabínom/tenofovir-alafofenamidom u predtým neliečených pacientov.

Klinická účinnosť emtricitabínu/tenofovir-alafofenamidu bola stanovená zo štúdií vykonávaných s emtricitabínom a tenofovir-alafofenamidom podávanými s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou E/C/F/TAF.

### *Predtým neliečení pacienti infikovaní HIV-1*

V štúdiách GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 na podávanie buď 200 mg emtricitabínu a 10 mg tenofovir-alafofenamidu (n = 866) jedenkrát denne, alebo 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako fumarát) (n = 867) jedenkrát denne, pričom oba boli podávané s elvitegravirom 150 mg a kobicistátom 150 mg vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Priemerný vek bol 36 rokov (rozsah: 18 – 76), 85 % tvorili muži, 57 % tvorili belosi, 25 % tvorili černosi a 10 % tvorili aziati. Devätnásť percent pacientov bolo identifikovaných ako hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Priemerná počiatočná plazmatická hladina HIV-1 RNA bola na úrovni 4,5 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozsah: 1,3 – 7,0) a 23 % malo počiatočné vírusové záťaž na úrovni > 100 000 kópií/ml. Priemerný počiatočný počet buniek CD4<sup>+</sup> bol na úrovni 427 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 0 – 1 360) a 13 % malo počet buniek CD4<sup>+</sup> na úrovni < 200 buniek/mm<sup>3</sup>.

E/C/F/TAF prejavili v 144. týždni štatistickú prevahu v dosiahnutí vírusovej záťaž HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s E/C/F/TDF. Percentuálny rozdiel bol 4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %). Zlúčené výsledky liečby po 48 a 144 týždňoch sú uvedené v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Zlúčené virologické výsledky štúdií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 v 48. a 144. týždni<sup>a,b</sup>**

|                                                                                                                       | 48. týždeň                       |                                     | 144. týždeň                     |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                       | E/C/F/TAF<br>(n = 866)           | E/C/F/TDF <sup>c</sup><br>(n = 867) | E/C/F/TAF<br>(n = 866)          | E/C/F/TDF<br>(n = 867) |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml</b>                                                                                     | 92 %                             | 90 %                                | 84 %                            | 80 %                   |
| Rozdiel v liečbe                                                                                                      | 2,0 % (95 % IS: -0,7 % až 4,7 %) |                                     | 4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %) |                        |
| <b>HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml<sup>c</sup></b>                                                                            | 4 %                              | 4 %                                 | 5 %                             | 4 %                    |
| <b>Bez virologických údajov počas obdobia 48. alebo 144. týždňa</b>                                                   | 4 %                              | 6 %                                 | 11 %                            | 16 %                   |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia <sup>d</sup>                           | 1 %                              | 2 %                                 | 1 %                             | 3 %                    |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>c</sup> | 2 %                              | 4 %                                 | 9 %                             | 11 %                   |
| Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva                                                     | 1 %                              | < 1 %                               | 1 %                             | 1 %                    |
| <b>Podiel (%) pacientov s hladinou HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml podľa podskupiny</b>                                    |                                  |                                     |                                 |                        |
| <b>Podiel pacientov s hladinou HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml podľa podskupiny</b>                                        |                                  |                                     |                                 |                        |
| <b>Vek</b>                                                                                                            |                                  |                                     |                                 |                        |
| < 50 rokov                                                                                                            | 716/777 (92 %)                   | 680/753 (90 %)                      | 647/777 (83 %)                  | 602/753 (80 %)         |
| ≥ 50 rokov                                                                                                            | 84/89 (94 %)                     | 104/114 (91 %)                      | 82/89 (92 %)                    | 92/114 (81 %)          |
| <b>Pohlavie</b>                                                                                                       |                                  |                                     |                                 |                        |
| muži                                                                                                                  | 674/733 (92 %)                   | 673/740 (91 %)                      | 616/773 (84 %)                  | 603/740 (81 %)         |
| ženy                                                                                                                  | 126/133 (95 %)                   | 111/127 (87 %)                      | 113/133 (85 %)                  | 91/127 (72 %)          |

|                                     | 48. týždeň                       |                                     | 144. týždeň                     |                        |
|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
|                                     | E/C/F/TAF<br>(n = 866)           | E/C/F/TDF <sup>c</sup><br>(n = 867) | E/C/F/TAF<br>(n = 866)          | E/C/F/TDF<br>(n = 867) |
| <b>Rasa</b>                         |                                  |                                     |                                 |                        |
| černosi                             | 197/223 (88 %)                   | 177/213 (83 %)                      | 168/223 (75 %)                  | 152/213 (71 %)         |
| iní ako černosi                     | 603/643 (94 %)                   | 607/654 (93 %)                      | 561/643 (87 %)                  | 542/654 (83 %)         |
| <b>Počiatková vírusová záťaž</b>    |                                  |                                     |                                 |                        |
| ≤ 100 000 kópií/ml                  | 629/670 (94 %)                   | 610/672 (91 %)                      | 567/670 (85 %)                  | 537/672 (80 %)         |
| > 100 000 kópií/ml                  | 171/196 (87 %)                   | 174/195 (89 %)                      | 162/196 (83 %)                  | 157/195 (81 %)         |
| <b>Počiatkový počet buniek CD4+</b> |                                  |                                     |                                 |                        |
| < 200 buniek/mm <sup>3</sup>        | 96/112 (86 %)                    | 104/117 (89 %)                      | 93/112 (83 %)                   | 94/117 (80 %)          |
| ≥ 200 buniek/mm <sup>3</sup>        | 703/753 (93 %)                   | 680/750 (91 %)                      | 635/753 (84 %)                  | 600/750 (80 %)         |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 20 kópií/ml</b>   | 84,4 %                           | 84,0 %                              | 81,1 %                          | 75,8 %                 |
| Rozdiel v liečbe                    | 0,4 % (95 % IS: -3,0 % až 3,8 %) |                                     | 5,4 % (95 % IS: 1,5 % až 9,2 %) |                        |

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafofenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát

<sup>a</sup> Obdobie 48. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 294. a 377. dňom (vrátane). Obdobie 144. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 966. a 1 049. dňom (vrátane).

<sup>b</sup> V oboch štúdiách boli pacienti rozvrstvení podľa počiatkových hladín HIV-1 RNA (≤ 100 000 kópií/ml, od > 100 000 kópií/ml do ≤ 400 000 kópií/ml alebo > 400 000 kópií/ml), podľa počtu buniek CD4+ (< 50 buniek/μl, 50 – 199 buniek/μl alebo ≥ 200 buniek/μl) a podľa oblasti (USA alebo mimo USA).

<sup>c</sup> Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 144. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaducej udalosti (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

<sup>d</sup> Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

<sup>e</sup> Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ oproti počiatkovej hodnote bolo na úrovni 230 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov dostávajúcich E/C/F/TAF a 211 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov dostávajúcich E/C/F/TDF (p = 0,024) v 48. týždni a 326 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov liečených E/C/F/TAF a 305 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov liečených E/C/F/TDF (p = 0,06) v 144. týždni.

Klinická účinnosť emtricitabínu/tenofovir-alafofenamidu u predtým neliečených pacientov bola tiež stanovená zo štúdie vykonávanej s emtricitabínom a tenofovir-alafofenamidom (10 mg) podávanými s darunavirom (800 mg) a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (D/C/F/TAF). V štúdií GS-US-299-0102 boli pacienti randomizovaní v pomere 2 : 1 na podávanie buď kombinácie D/C/F/TAF s pevnou dávkou jedenkrát denne (n = 103), alebo darunaviru a kobicistátu a emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu jedenkrát denne (n = 50). Podiely pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml a < 20 kópií/ml sú uvedené v tabuľke 5.

**Tabuľka 5: Virologické výsledky štúdie GS-US-299-0102 v 24. a 48. týždni<sup>a</sup>**

|                                                | 24. týždeň                         |                                                                                        | 48. týždeň                         |                                                                                        |
|------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | D/C/F/TAF<br>(n = 103)             | Darunavir,<br>kobicistát<br>a emtricitabín/tenofovir-<br>dizoproxilfumarát<br>(n = 50) | D/C/F/TAF<br>(n = 103)             | Darunavir,<br>kobicistát<br>a emtricitabín/tenofovir-<br>dizoproxilfumarát<br>(n = 50) |
| <b>HIV-1 RNA<br/>&lt; 50 kópií/ml</b>          | 75 %                               | 74 %                                                                                   | 77 %                               | 84 %                                                                                   |
| Rozdiel v liečbe                               | 3,3 % (95 % IS: -11,4 % až 18,1 %) |                                                                                        | -6,2 % (95 % IS: -19,9 % až 7,4 %) |                                                                                        |
| <b>HIV-1 RNA<br/>≥ 50 kópií/ml<sup>b</sup></b> | 20 %                               | 24 %                                                                                   | 16 %                               | 12 %                                                                                   |

|                                                                                                                       | 24. týždeň                          |                                                                                        | 48. týždeň                          |                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                       | D/C/F/TAF<br>(n = 103)              | Darunavir,<br>kobicistát<br>a emtricitabín/tenofovir-<br>dizoproxilfumarát<br>(n = 50) | D/C/F/TAF<br>(n = 103)              | Darunavir,<br>kobicistát<br>a emtricitabín/tenofovir-<br>dizoproxilfumarát<br>(n = 50) |
| <b>Bez virologických údajov počas obdobia 48. týždňa</b>                                                              | 5 %                                 | 2 %                                                                                    | 8 %                                 | 4 %                                                                                    |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia <sup>c</sup>                           | 1 %                                 | 0                                                                                      | 1 %                                 | 2 %                                                                                    |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>d</sup> | 4 %                                 | 2 %                                                                                    | 7 %                                 | 2 %                                                                                    |
| Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva                                                     | 0                                   | 0                                                                                      | 0                                   | 0                                                                                      |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 20 kópií/ml</b>                                                                                     | 55 %                                | 62 %                                                                                   | 63 %                                | 76 %                                                                                   |
| Rozdiel v liečbe                                                                                                      | -3,5 % (95 % IS: -19,8 % až 12,7 %) |                                                                                        | -10,7 % (95 % IS: -26,3 % až 4,8 %) |                                                                                        |

D/C/F/TAF = darunavir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

<sup>a</sup> Obdobie 48. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 294. a 377. dňom (vrátane).

<sup>b</sup> Zahŕňa pacientov, ktorí mali  $\geq 50$  kópií/ml v období 48. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaduca udalosť (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže  $\geq 50$  kópií/ml.

<sup>c</sup> Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

<sup>d</sup> Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

#### *Pacienti infikovaní HIV-1 s virologickou supresiou*

V štúdií GS-US-311-1089 sa účinnosť a bezpečnosť prechodu z emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu na emtricitabín/tenofovir-alafenamid pri zachovaní tretieho antiretrovirového lieku vyhodnocovali v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií u dospelých s virologickou supresiou infikovaných HIV-1 (n = 663). Pacienti museli mať pred zaradením do štúdie dosiahnutú stabilnú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v rámci ich počiatočného liečebného režimu počas najmenej 6 mesiacov a nesmeli mať HIV-1 so žiadnymi mutáciami spôsobujúcimi rezistenciu voči emtricitabínu ani tenofovir-alafenamidu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 buď na prechod na emtricitabín/tenofovir-alafenamid (n = 333), alebo na pokračovanie vo východiskovom liečebnom režime obsahujúcom emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (n = 330). Pacienti boli rozvrstvení podľa triedy tretieho lieku v ich predchádzajúcom liečebnom režime. Na začiatku liečby dostávalo 46 % pacientov emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát v kombinácii so zosilneným PI a 54 % pacientov dostávalo emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát v kombinácii s nezosilneným tretím liekom.

Výsledky štúdie GS-US-311-1089 po 48 a 96 týždňoch sú uvedené v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Virologické výsledky štúdie GS-US-311-1089 v 48.<sup>a</sup> a 96.<sup>b</sup> týždni**

|                                                                                                                       | 48. týždeň                                                            |                                                                              | 96. týždeň                                                            |                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                       | Liečebný režim obsahujúci emtricitabín/tenofovir-alafenamid (n = 333) | Liečebný režim obsahujúci emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (n = 330) | Liečebný režim obsahujúci emtricitabín/tenofovir-alafenamid (n = 333) | Liečebný režim obsahujúci emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (n = 330) |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml</b>                                                                                     | 94 %                                                                  | 93 %                                                                         | 89 %                                                                  | 89 %                                                                         |
| Rozdiel v liečbe                                                                                                      | 1,3 % (95 % IS: -2,5 % až 5,1 %)                                      |                                                                              | -0,5 % (95 % IS: -5,3 % až 4,4 %)                                     |                                                                              |
| <b>HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml<sup>c</sup></b>                                                                            | < 1 %                                                                 | 2 %                                                                          | 2 %                                                                   | 1 %                                                                          |
| <b>Bez virologických údajov počas obdobia 48. týždňa alebo 96. týždňa</b>                                             | 5 %                                                                   | 5 %                                                                          | 9 %                                                                   | 10 %                                                                         |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia <sup>d</sup>                           | 2 %                                                                   | 1 %                                                                          | 2 %                                                                   | 2 %                                                                          |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>e</sup> | 3 %                                                                   | 5 %                                                                          | 7 %                                                                   | 9 %                                                                          |
| Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva                                                     | < 1 %                                                                 | 0                                                                            | 0                                                                     | <1 %                                                                         |
| <b>Podiel (%) pacientov s hladinou HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml podľa predchádzajúceho liečebného režimu</b>            |                                                                       |                                                                              |                                                                       |                                                                              |
| Zosilnené PI                                                                                                          | 142/155 (92 %)                                                        | 140/151 (93 %)                                                               | 133/155 (86 %)                                                        | 133/151 (88 %)                                                               |
| Iné tretie lieky                                                                                                      | 172/178 (97)                                                          | 167/179 (93 %)                                                               | 162/178 (91 %)                                                        | 161/179 (90 %)                                                               |

PI = inhibitor proteázy

<sup>a</sup> Obdobie 48. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 294. a 377. dňom (vrátane).

<sup>b</sup> Obdobie 96. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 630. a 713. dňom (vrátane).

<sup>c</sup> Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 96. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaducej udalosti (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml

<sup>d</sup> Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

<sup>e</sup> Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

V štúdií GS-US-311-1717 boli pacienti, ktorí boli v rámci svojho liečebného režimu obsahujúceho abakavir/lamivudín počas najmenej 6 mesiacov virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml), randomizovaní v pomere 1 : 1 buď na prechod na emtricitabín/tenofovir-alafenamid (N = 280) pri zachovaní svojho tretieho lieku, ktorý mali vo východiskovom liečebnom režime, alebo na pokračovanie vo svojom východiskovom liečebnom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín (N = 276).

Pacienti boli rozvrstvení podľa triedy tretieho lieku vo svojom predchádzajúcom liečebnom režime. Na začiatku liečby dostávalo 30 % pacientov abakavir/lamivudín v kombinácii s posilneným proteázovým inhibítorom a 70 % pacientov dostávalo abakavir/lamivudín v kombinácii s neposilneným tretím liekom. Miery virologickej úspešnosti v 48. týždni boli nasledujúce: liečebný režim obsahujúci emtricitabín/tenofovir-alafenamid: 89,7 % (227 z 253 pacientov); liečebný režim obsahujúci abakavir/lamivudín: 92,7 % (230 z 248 pacientov). V 48. týždni nebol prechod na liečebný režim obsahujúci emtricitabín/tenofovir-alafenamid menej účinný ako pokračovanie vo východiskovom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín, pokiaľ ide o zachovanie hladiny HIV-1 RNA < 50 kópií/ml.

#### *Pacienti infikovaní HIV-1 s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek*

V štúdií GS-US-292-0112 sa účinnosť a bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafofenamidu vyhodnocovali v otvorenej klinickej štúdií, v ktorej 242 pacientov infikovaných HIV-1 s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR<sub>CG</sub>: 30 – 69 ml/min) prešlo na emtricitabín a tenofovir-alafofenamid (10 mg) podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Pred prechodom pacienti dosahovali virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) počas najmenej 6 mesiacov.

Priemerný vek bol 58 rokov (rozsah: 24 – 82), pričom 63 pacientov (26 %) bolo vo veku ≥ 65 rokov. Sedemdesiatdeväť percent tvorili muži, 63 % tvorili belosi, 18 % tvorili černosi a 14 % tvorili aziati. Trinásť percent pacientov bolo identifikovaných ako hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Medián eGFR bol na začiatku liečby na úrovni 56 ml/min a 33 % pacientov malo eGFR od 30 do 49 ml/min. Priemerný počiatkový počet buniek CD4<sup>+</sup> bol na úrovni 664 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 126 – 1 813).

V 144. týždni po prechode na emtricitabín a tenofovir-alafofenamid podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou si 83,1 % (197/237 pacientov) udržiavalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml.

Účinnosť a bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafofenamidu podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou sa vyhodnocovali v otvorenej klinickej štúdií s jedným ramenom GS-US-292-1825, ktorej sa zúčastnilo 55 dospelých pacientov infikovaných HIV-1 s koncovým štádiom ochorenia obličiek (eGFR<sub>CG</sub> < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom na emtricitabín a tenofovir-alafofenamid podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Pacienti mali virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom.

Priemerný vek bol 48 rokov (rozmedzie 23 – 64). Sedemdesiatšesť percent boli muži, 82 % boli černosi a 18 % belosi. Pätnásť percent pacientov sa identifikovalo ako Hispánci. Priemerný počiatkový počet buniek CD4<sup>+</sup> bol 545 buniek/mm<sup>3</sup> (rozmedzie 205 – 1 473). V 48. týždni si 81,8 % (45/55 pacientov) po prechode na emtricitabín a tenofovir-alafofenamid podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou udržalo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml. U pacientov, ktorí absolvovali prechod, neboli pozorované žiadne klinicky významné zmeny v lipidových laboratórnych testoch nalačno.

#### *Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV*

V otvorenej štúdií GS-US-292-1249 sa účinnosť a bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafofenamidu podávaných spolu s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) hodnotili u dospelých pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV-1 a chronickou hepatitídou B. Šesťdesiatdeväť zo 72 pacientov dostávalo predchádzajúcu antiretrovírusovú terapiu, ktorá obsahovala TDF. Na začiatku liečby E/C/F/TAF malo 72 pacientov supresiu HIV (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) minimálne počas 6 mesiacov so supresiou HBV DNA alebo bez nej a kompenzovanú funkciu pečene. Priemerný vek bol 50 rokov (rozmedzie 28 – 67), 92 % pacientov boli muži, 69 % boli belosi, 18 % černosi a 10 % aziati. Priemerný počiatkový počet buniek CD4<sup>+</sup> bol 636 buniek/mm<sup>3</sup> (rozmedzie 263 – 1 498). Osemdesiatšesť percent pacientov (62/72) malo supresiu HBV (HBV DNA < 29 IU/ml) a 42 % (30/72) bolo na začiatku HBeAg pozitívnych.

Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBeAg pozitívni, 1/30 (3,3 %) dosiahol sérokonverziu na anti-HBe v 48. týždni. Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBsAg pozitívni, 3/70 (4,3 %) dosiahli sérokonverziu na anti-HBs v 48. týždni.

V 48. týždni si 92 % pacientov (66/72) udržalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml po prechode na emtricitabín a tenofovir-alafofenamid podávané spolu s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Priemerná zmena oproti počiatkovému počtu buniek CD4<sup>+</sup> v 48. týždni bola -2 bunky/mm<sup>3</sup>. Deväťdesiatdva percent (66/72 pacientov) malo HBV DNA < 29 IU/ml pri použití analýzy typu „chýbajúce = zlyhanie“ v 48. týždni. Zo 62 pacientov, ktorí mali supresiu HBV na začiatku, si 59 udržalo supresiu a u 3 chýbali údaje. Z 10 pacientov, ktorí nemali

supresiu HBV na začiatku (DNA HBV DNA  $\geq 29$  IU/ml), dosiahli 7 supresiu, 2 zostali zistiteľní a u 1 chýbali údaje.

K dispozícii sú len obmedzené klinické údaje o použití E/C/F/TAF u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV, ktorí doteraz neboli liečení.

#### *Zmeny v meraniach hustoty kostných minerálov*

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi boli emtricitabín a tenofovir-alafenamid podávané s elvitegravirom a kobicistátom počas 144 týždňov vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou spojené s menšími zníženiami hustoty kostných minerálov (BMD) v porovnaní s kombináciou E/C/F/TDF, merané pomocou analýzy bedier (priemerná zmena:  $-0,8\%$  vs.  $-3,4\%$ ,  $p < 0,001$ ) a bedrovej chrbtice (priemerná zmena:  $-0,9\%$  vs.  $-3,0\%$ ,  $p < 0,001$ ) dvojenergiovou röntgenovou absorpčnou fotometriou (DXA). V samostatnej štúdii sa emtricitabín a tenofovir-alafenamid podávané s darunavirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou tiež spájali s menšími zníženiami BMD (merané pomocou analýzy DXA bedier a bedrovej chrbtice) počas 48 týždňov liečby než v prípade darunaviru, kobicistátu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu.

V štúdii s dospelými pacientmi s virologickou supresiou 96 týždňov po prechode na emtricitabín/tenofovir-alafenamid z režimu obsahujúceho TDF sa zaznamenali zlepšenia BMD v porovnaní s minimálnymi zmenami pri zachovaní režimu obsahujúceho TDF podľa merania pomocou analýzy DXA bedier (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote:  $1,9\%$  vs.  $-3,0\%$ ,  $p < 0,001$ ) a bedrovej chrbtice (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote:  $2,2\%$  vs.  $-0,2\%$ ,  $p < 0,001$ ).

V štúdii s dospelými pacientmi s virologickou supresiou sa BMD 48 týždňov po prechode na emtricitabín/tenofovir-alafenamid z režimu obsahujúceho abakavir/lamivudín významne nezmenila v porovnaní s BMD u pacientov, ktorí pokračovali v liečebnom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín, podľa merania pomocou analýzy DXA bedier (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote:  $0,3\%$  vs.  $0,2\%$ ,  $p = 0,55$ ) a bedrovej chrbtice (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote:  $0,1\%$  vs.  $< 0,1\%$ ,  $p = 0,78$ ).

#### *Zmeny v meraniach funkcie obličiek*

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi sa emtricitabín a tenofovir-alafenamid podávané s elvitegravirom a kobicistátom počas 144 týždňov vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou spájali s nižším vplyvom na parametre bezpečnosti obličiek (merané po 144 týždňoch liečby pomocou eGFR<sub>CG</sub> a pomeru proteínov ku kreatinínu v moči a po 96 týždňoch liečby pomocou pomeru albumínu ku kreatinínu v moči) než v prípade E/C/F/TDF. Počas 144 týždňov liečby neprestal žiadny pacient užívať kombináciu E/C/F/TAF pre renálnu nežiaducu udalosť spojenú s liečbou v porovnaní s 12 pacientmi, ktorí prestali užívať kombináciu E/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ).

V samostatnej štúdii u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení, emtricitabín a tenofovir-alafenamid podávané s darunavirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou boli spojené s menším vplyvom na parametre renálnej bezpečnosti počas 48 týždňov liečby v porovnaní s darunavirom a kobicistátom podávanými s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom (pozri tiež časť 4.4).

V štúdii s dospelými pacientmi s virologickou supresiou boli namerané hodnoty tubulárnej proteínúrie podobné u pacientov, ktorí prešli na režim obsahujúci emtricitabín/tenofovir-alafenamid, ako u pacientov, ktorí pokračovali vo svojom východiskovom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín. Po 48 týždňoch bol medián percentuálnej zmeny pomeru retinol viažuceho proteínu ku kreatinínu v moči  $4\%$  v skupine užívajúcej emtricitabín/tenofovir-alafenamid a  $16\%$  u tých pacientov, ktorí pokračovali v liečebnom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín; a medián percentuálnej zmeny pomeru beta-2-mikroglobulínu ku kreatinínu v moči bol  $4\%$  v porovnaní s  $5\%$ .

## Pediatrická populácia

V štúdií GS-US-292-0106 sa v otvorenej štúdií vyhodnocovala účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu, v ktorej 50 predtým neliečených dospievajúcich infikovaných HIV-1 dostávalo emtricitabín a tenofovir-afafenamid (10 mg) podávané s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Pacienti mali priemerný vek 15 rokov (rozsah: 12 – 17), 56 % tvorili ženy, 12 % tvorili aziati a 88 % tvorili černosí. Na začiatku liečby dosahoval medián plazmatickej hladiny HIV-1 RNA úroveň 4,7 log<sub>10</sub> kópií/ml, medián počtu buniek CD4<sup>+</sup> bol 456 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 95 – 1 110) a medián CD4<sup>+</sup> % bol 23 % (rozsah: 7 – 45 %). Celkovo malo 22 % pacientov počiatočné plazmatické hladiny HIV-1 RNA > 100 000 kópií/ml. Po 48 týždňoch dosiahlo 92 % (46/50) pacientov hladiny HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, čo bolo podobné mieram odpovede v štúdiách u predtým neliečených dospelých infikovaných HIV-1. Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4<sup>+</sup> v 48. týždni oproti počiatočnej hodnote bolo na úrovni 224 buniek/mm<sup>3</sup>. Do 48. týždňa sa nezistil vznik žiadnej rezistencie voči E/C/F/TAF.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim emtricitabín/tenofovir-afafenamid v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie HIV-1 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Emtricitabín sa po perorálnom podaní rýchlo a rozsiahlo absorbuje s maximálnymi plazmatickými koncentráciami dosahovanými 1 až 2 hodiny po podaní dávky. Po perorálnom podaní viacerých dávok emtricitabínu 20 HIV-1 infikovaným pacientom dosahovali maximálne plazmatické koncentrácie emtricitabínu v ustálenom stave (priemerná hodnota ±SD) ( $C_{max}$ ) úroveň 1,8 ±0,7 µg/ml a plocha pod krivkou časového priebehu plazmatickej koncentrácie počas 24-hodinového intervalu dávkovania (AUC) dosahovala úroveň 10,0 ±3,1 µg•h/ml. Priemerná spodná plazmatická koncentrácia v ustálenom stave 24 hodín po podaní dávky bola rovná alebo väčšia než priemerná hodnota IC<sub>90</sub> *in vitro* pre anti-HIV-1 aktivitu.

Systémová expozícia emtricitabínu nebola pri podávaní emtricitabínu s jedlom ovplyvnená.

Po podaní jedla u zdravých osôb sa pozorovali maximálne plazmatické koncentrácie približne 1 hodinu po podaní dávky tenofovir-afafenamidu podaného ako F/TAF (25 mg) alebo E/C/F/TAF (10 mg). Priemerné hodnoty  $C_{max}$  a AUC<sub>last</sub>, (priemerná hodnota ±SD) v sýtom stave po podaní jednorazovej dávky 25 mg tenofovir-afafenamidu v emtricitabíne/tenofovir-afafenamide dosahovali 0,21 ±0,13 µg/ml a 0,25 ±0,11 µg•h/ml, v uvedenom poradí. Priemerné hodnoty  $C_{max}$  a AUC<sub>last</sub> po podaní jednorazovej dávky 10 mg tenofovir-afafenamidu v E/C/F/TAF dosahovali 0,21 ±0,10 µg/ml a 0,25 ±0,08 µg•h/ml, v uvedenom poradí.

V porovnaní so stavom nalačno malo podanie tenofovir-afafenamidu s jedlom s vysokým obsahom tukov (~800 kcal, 50 % tukov) za následok zníženie hodnoty  $C_{max}$  tenofovir-afafenamidu (15 – 37 %) a zvýšenie hodnoty AUC<sub>last</sub> (17 – 77 %).

### Distribúcia

Väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* bola < 4 % a nebola závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,02 – 200 µg/ml. Pri maximálnej plazmatickej koncentrácii bol priemerný pomer koncentrácie lieku v plazme a krvi ~1,0 a priemerný pomer koncentrácie lieku v spermiiach a plazme bol ~4,0.

Väzba tenofoviru na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* je < 0,7 % a nie je závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,01 – 25 µg/ml. Väzba tenofovir-afafenamidu na ľudské plazmatické proteíny *ex vivo* vo vzorkách odobratých počas klinických štúdií bola približne 80 %.

## Biotransformácia

*In vitro* štúdie naznačujú, že emtricitabín nie je inhibítorom ľudských enzýmov CYP. Po podaní [<sup>14</sup>C]-emtricitabínu sa zistilo vylúčenie celej dávky emtricitabínu v moči (~86 %) a stolici (~14 %). Trinásť percent dávky sa zistilo v moči vo forme troch predpokladaných metabolitov.

Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu tiolovej skupiny na formu 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou na formu 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). Neboli identifikované žiadne iné metabolity.

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie tenofovir-alafenamidu u ľudí a tvorí > 80 % z perorálnej dávky. *In vitro* štúdie preukázali, že tenofovir-alafenamid sa metabolizuje na tenofovir (hlavný metabolit) prostredníctvom katepsínu A v PBMC (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch a prostredníctvom karboxylesterázy-1 v hepatocytoch. *In vivo* sa tenofovir-alafenamid hydrolyzuje v bunkách na tenofovir (hlavný metabolit), ktorý sa fosforyluje na aktívny metabolit tenofovirdifosfát. V klinických štúdiách s ľuďmi mala perorálna dávka 10 mg tenofovir-alafenamidu (podávaného s emtricitabínom a elvitegravirom a kobicistátom) za následok > 4-násobne vyššie koncentrácie tenofovirdifosfátu v PBMC a o > 90 % nižšie koncentrácie tenofoviru v plazme v porovnaní s perorálnou dávkou 245 mg tenofovir-dizoproxilu (ako fumarát) (podávaného s emtricitabínom a elvitegravirom a kobicistátom).

*In vitro* sa tenofovir-alafenamid nemetabolizuje prostredníctvom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Tenofovir-alafenamid sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 iba minimálne. Po súbežnom podaní so stredne účinným detekčným induktorom enzýmu CYP3A efavirenzom nedošlo k výraznému ovplyvneniu expozície tenofovir-alafenamidu. Po podaní tenofovir-alafenamidu vykazovala plazmatická [<sup>14</sup>C]-rádioaktivita časovo závislý profil, pričom prevládajúcou formou počas prvých niekoľkých hodín bol tenofovir-alafenamid a po zvyšný čas kyselina močová.

## Eliminácia

Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným výťažkom dávky získaným z moču (približne 86 %) a stolice (približne 14 %). Trinásť percent dávky emtricitabínu sa znovu získalo v moči vo forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu je v priemere 307 ml/min. Eliminačný polčas emtricitabínu je po perorálnom podaní približne 10 hodín.

Renálne vylučovanie nezmeneného tenofovir-alafenamidu predstavuje sekundárnu dráhu, pričom v moči sa eliminuje < 1 % z dávky. Tenofovir-alafenamid sa eliminuje hlavne po metabolizovaní na tenofovir. Tenofovir-alafenamid a tenofovir majú medián plazmatického polčasu na úrovni 0,51 a 32,37 hodiny, v uvedenom poradí. Tenofovir sa eliminuje renálne prostredníctvom glomerulárnej filtrácie aj aktívnej tubulárnej sekrécie.

## Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

### *Vek, pohlavie a etnikum*

Pre emtricitabín alebo tenofovir-alafenamid sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku veku, pohlavia alebo etnika.

## Pediatrická populácia

Expozície emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu (podávaných s elvitegravirom a kobicistátom) dosahované u 24 pediatrických pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-alafenamid podávané s elvitegravirom a kobicistátom v štúdií GS-US-292-0106, boli podobné expozíciám dosahovaným u predtým neliečených dospelých (Tabuľka 7).

**Tabuľka 7: Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu u dospievajúcich a dospelých predtým neliečených antiretrovírusovými liekmi**

|                                              | Dospievajúci              |                     |                  | Dospelí          |                     |                  |
|----------------------------------------------|---------------------------|---------------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|
|                                              | FTC <sup>a</sup>          | TAF <sup>b</sup>    | TFV <sup>b</sup> | FTC <sup>a</sup> | TAF <sup>c</sup>    | TFV <sup>c</sup> |
| <b>AUC<sub>tau</sub></b><br><b>(ng•h/ml)</b> | 14 424,4<br>(23,9)        | 242,8 (57,8)        | 275,8 (18,4)     | 11 714,1 (16,6)  | 206,4 (71,8)        | 292,6 (27,4)     |
| <b>C<sub>max</sub></b><br><b>(ng/ml)</b>     | 2 265,0<br>(22,5)         | 121,7 (46,2)        | 14,6 (20,0)      | 2 056,3 (20,2)   | 162,2 (51,1)        | 15,2 (26,1)      |
| <b>C<sub>tau</sub></b><br><b>(ng/ml)</b>     | 102,4 (38,9) <sup>b</sup> | neapliko<br>vateľné | 10,0 (19,6)      | 95,2 (46,7)      | neapliko<br>vateľné | 10,6 (28,5)      |

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamidfumarát

FTC = emtricitabín; TAF = tenofovir-alafenamidfumarát; TFV = tenofovir

Uvedené údaje predstavujú priemerné hodnoty (%CV).

<sup>a</sup> n = 24 dospievajúcich (GS-US-292-0106), n = 19 dospelých (GS-US-292-0102)

<sup>b</sup> n = 23 dospievajúcich (GS-US-292-0106), populačná FK analýza.)

<sup>c</sup> n = 539 (TAF) alebo 841 (TFV) dospelých (GS-US-292-0111 a GS-US-292-0104, populačná FK analýza)

#### *Porucha funkcie obličiek*

Medzi zdravými osobami a pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl  $\geq 15$  ml/min a  $< 30$  ml/min) v štúdií tenofovir-alafenamidu v 1. fáze sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach tenofovir-alafenamidu ani tenofoviru. V samostatnej štúdií samotného emtricitabínu v 1. fáze bola priemerná systémová expozícia emtricitabínu vyššia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl  $< 30$  ml/min) (33,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) než u jedincov s normálnou funkciou obličiek (11,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu nebola stanovená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl  $\geq 15$  ml/min a  $< 30$  ml/min).

Expozícia emtricitabínu a tenofoviru u 12 pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl  $< 15$  ml/min) na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) v štúdií GS-US-292-1825, bola významne vyššia než u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike tenofovir-alafenamidu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-alafenamid v kombinácii s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (pozri časť 4.8).

Neexistujú žiadne farmakokinetické údaje o emtricitabíne alebo tenofovir-alafenamidu u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl  $< 15$  ml/min), ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze. Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu nebola u týchto pacientov stanovená.

#### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu sa neštudovali u pacientov s poruchou funkcie pečene, emtricitabín sa však významne nemetabolizuje pečeňovými enzýmami, a preto má byť vplyv poruchy funkcie pečene obmedzený.

Klinicky významné zmeny vo farmakokinetike tenofovir-alafenamidu alebo jeho metabolitu tenofoviru sa nepozorovali u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú celkové plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu a tenofoviru nižšie ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Po korekcii väzby na proteíny sú plazmatické koncentrácie neviazaného (voľného) tenofovir-alafenamidu pri ťažkej poruche funkcie pečene podobné ako pri normálnej funkcii pečene.

#### *Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu neboli dostatočne vyhodnotené u pacientov súbežne infikovaných HBV a/alebo HCV.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje pre emtricitabín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Emtricitabín vykazoval nízky karcinogénny potenciál u myší a potkanov.

Predklinické štúdie tenofovir-alafenamidu u potkanov a psov odhalili, že primárnymi cieľovými orgánmi postihovanými toxicitou sú kosti a obličky. Toxicita voči kostiam sa pozorovala ako znížená hodnota BMD u potkanov a psov pri expozíciách tenofovirusu najmenej štyrikrát vyšších než tie, ktoré sa očakávajú po podaní emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu. Minimálna infiltrácia histiocytov bola prítomná v očiach psov pri expozíciách tenofovir-alafenamidu a tenofovirusu približne 4- a 17-krát vyšších, v uvedenom poradí, ako tie, ktoré sa očakávajú po podaní emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu.

V klasických analýzach genotoxicity nebol tenofovir-alafenamid mutagénny ani klastogénny.

Keďže u potkanov a myší dochádza k nižšej expozícii tenofovirusu po podaní tenofovir-alafenamidu než po podaní tenofovir-dizoproxilfumarátu, peri-postnatálna štúdia u potkanov a štúdie karcinogenity sa vykonali iba s tenofovir-dizoproxilfumarátom. Na základe obvyklých štúdií karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neodhalilo žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. V štúdií peri-postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxilfumarát v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a telesnej hmotnosť mláďat.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### 200 mg/10 mg filmom obalené tablety

##### *Jadro tablety*

celulóza, mikrokryštalická  
kroskarmelóza, sodná soľ  
stearát horečnatý

##### *Filmový obal*

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol  
mastenec  
čierny oxid železitý (E172)

#### 200 mg/25 mg filmom obalené tablety

##### *Jadro tablety*

celulóza, mikrokryštalická  
kroskarmelóza, sodná soľ  
stearát horečnatý

##### *Filmový obal*

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol  
mastenec  
indigokarmínový hlinitý lak (E132)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

Blistre

2 roky

HDPE fľaša

2 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Blistre

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

HDPE fľaša

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

200 mg/10 mg filmom obalené tablety

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s bielym nepriehľadným polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom s vysúšadlom s obsahom 30 a 90 filmom obalených tabliet.

200 mg/25 mg filmom obalené tablety

Blister (OPA/alu/PE/vysúšadlo/HDPE-alu/PE) obsahujúci 30 a 90 filmom obalených tabliet.

Perforovaný blister jednotkovej dávky (OPA/alu/PE/vysúšadlo/HDPE-alu/PE) obsahujúci 30 × 1 a 90 × 1 filmom obalenú tabletu.

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s bielym nepriehľadným polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom s vysúšadlom s obsahom 30 a 90 filmom obalených tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

200 mg/10 mg filmom obalené tablety

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg filmom obalené tablety

EU/1/25/1952/003

EU/1/25/1952/004

EU/1/25/1952/005

EU/1/25/1952/006

EU/1/25/1952/007

EU/1/25/1952/008

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. júla 2025

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATUĽA FLAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg filmom obalené tablety  
emtricitabín/tenofovir-alafenamid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamid-monofumarát zodpovedajúci 10 mg tenofovir-alafenamidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE****OZNAČENIE FIAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg filmom obalené tablety  
emtricitabín/tenofovir-alafenamid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamid-monofumarát zodpovedajúci 10 mg tenofovir-alafenamidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Viatis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

|                              |
|------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO</b> |
|------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA</b> |
|---------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>15. POKYNY NA POUŽITIE</b> |
|-------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME</b> |
|------------------------------------------|

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATUĽA BLISTRA****1. NÁZOV LIEKU**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmom obalené tablety  
emtricitabín/tenofovir-alafenamid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamid-monofumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet  
30 × 1 filmom obalená tableta  
90 × 1 filmom obalená tableta

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg filmom obalené tablety  
emtricitabín/tenofovir-alafenamid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatris Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

BUD (blister jednotkovej dávky): Perorálne použitie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATUĽA FLAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmom obalené tablety  
emtricitabín/tenofovir-alafenamid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamid-monofumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE****OZNAČENIE FIAŠE****1. NÁZOV LIEKU**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmom obalené tablety  
emtricitabín/tenofovir-alafenamid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamid-monofumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Viatis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

|                              |
|------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO</b> |
|------------------------------|

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

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA</b> |
|---------------------------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>15. POKYNY NA POUŽITIE</b> |
|-------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME</b> |
|------------------------------------------|

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg filmom obalené tablety  
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg filmom obalené tablety  
emtricitabín/tenofovir-alafenamid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
3. Ako užívať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris a na čo sa používa

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris obsahuje dve liečivá:

- **emtricitabín**, antiretrovírusový liek typu známeho ako nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI),
- **tenofovir-alafenamid**, antiretrovírusový liek typu známeho ako nukleotidový inhibitor reverznej transkriptázy (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris blokuje účinok reverznej transkriptázy, čo je enzým, ktorý je nevyhnutný na rozmnožovanie vírusu. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris znižuje množstvo HIV vo vašom tele.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris je v kombinácii s inými liekmi určený na **liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1)** u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

**Neužívajte Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris**

- **Ak ste alergický na emtricitabín, tenofovir-alafenamid** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie).

#### Upozornenia a opatrenia

Počas užívania Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris musíte zostať pod dohľadom vášho lekára.

Tento liek nelieči infekciu HIV. Počas užívania Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa u vás môžu naďalej rozvinúť infekcie alebo iné choroby spojené s infekciou HIV.

**Predtým, ako začnete užívať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, obráťte sa na svojho lekára:**

- **Ak máte problémy s pečeňou alebo ak ste prekonali ochorenie pečene vrátane hepatitídy.** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sa liečia antiretrovirotikami, je vyššie riziko závažných a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Ak máte infekciu hepatitídy B, lekár starostlivo zváži pre vás najlepší liečebný režim.

**Ak máte infekciu hepatitídy B,** môžu sa problémy s pečeňou zhoršiť, ak prestanete užívať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Neprestávajte užívať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom: pozri časť 3, *Neprestávajte užívať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris*.

- Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nepredpíše, ak má váš vírus určitú mutáciu spôsobujúcu rezistenciu, pretože Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris v takom prípade nemusí byť schopný účinne znížiť množstvo HIV vo vašom tele.
- **Ak ste mali ochorenie obličiek alebo ak vyšetrenia preukázali problémy s vašimi obličkami.** Pri začatí liečby liekom Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris a počas nej vám lekár môže nariadiť krvné testy na sledovanie funkcie vašich obličiek.

### **Počas užívania Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris**

Hneď keď začnete užívať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, sledujte:

- **prejavy zápalu alebo infekcie**
- **bolesť a stuhnutosť kĺbov alebo problémy s kosťami**

→ **Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Ďalšie informácie si pozrite v časti 4 „*Možné vedľajšie účinky*“.

Existuje možnosť, že sa u vás pri dlhodobom užívaní Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vyskytnú problémy s obličkami (pozri časť *Upozornenia a opatrenia*).

### **Deti a dospievajúci**

**Nepodávajte tento liek deťom** vo veku 11 rokov alebo mladším alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg. Použitie Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u detí vo veku 11 rokov alebo mladších sa doteraz neskúmalo.

### **Iné lieky a Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris**

**Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.** Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris môže vzájomne pôsobiť s inými liekmi. V dôsledku toho môžu byť zmenené množstvá Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo zhoršiť niektoré vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže váš lekár upraviť dávku alebo skontrolovať hladiny lieku vo vašej krvi.

### **Lieky používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy B:**

Neužívajte Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris s liekmi, ktoré obsahujú:

- **tenofovir-alafenamid**
- **tenofovir-dizoproxil**
- **lamivudín**
- **adefovir-dipivoxil**

→ Ak užívate niektorý z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.**

### Iné typy liekov:

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **antibiotiká** používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy obsahujúce:
  - rifabutín, rifampicín a rifapentín
- **antivirotiká (protivírusové lieky) používané na liečbu HIV:**
  - emtricitabín a tipranavir
- **antikonvulzíva** používané na liečbu epilepsie, ako napríklad:
  - karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál a fenytoín
- **rastlinné prípravky** používané na liečbu depresie a úzkosti obsahujúce:
  - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

→ **Ak užívate tieto alebo akékoľvek iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi.** Neukončíte liečbu bez konzultácie so svojím lekárom.

### Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Ak otehotníte, ihneď o tom informujte svojho lekára a opýtajte sa na potenciálne prínosy a riziká vašej antiretrovírusovej liečby pre vás a pre vaše dieťa.

Ak ste Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTI, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

**Počas liečby s Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris nedojčíte,** pretože jedno z liečiv v tomto lieku prechádza do materského mlieka.

Dojčenie sa neodporúča u žien infikovaných HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom.**

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris môže spôsobiť závraty. Ak máte pri užívaní Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris pocit závratu, neved'te vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

### Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### Odporúčaná dávka je:

**Dospelí:** každý deň jedna tableta s jedlom alebo bez jedla

**Dospievajúci vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg:** každý deň jedna tableta s jedlom alebo bez jedla

Nedporúča sa tabletu hrýzť ani rozdrviť, pre jej horkú chuť.

Ak máte ťažkosti prehltnúť tabletu celú, môžete ju rozdeliť na polovice. Užite jednu polovicu za druhou, čím zabezpečíte, že užijete celú dávku. Rozdelenú tabletu neuchovávajte.

**Vždy užívajte dávku, ktorú odporučil lekár.** To zaisťuje, že váš liek je úplne účinný a že sa obmedzí riziko vývoja odolnosti voči liečbe. Nemeňte dávkovanie, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

**Ak ste na dialýze,** užite svoju dennú dávku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris po dokončení dialýzy.

### **Ak užijete viac Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, ako máte**

Ak užijete viac ako odporúčanú dávku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, môžete mať vyššie riziko výskytu vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4 „*Možné vedľajšie účinky*“).

Okamžite sa kontaktujte so svojím lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ukázať, čo ste užili.

### **Ak zabudnete užiť Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris**

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Ak vynecháte dávku:

- **Ak si na to spomeniete do 18 hodín** od zvyčajného času užívania Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, musíte užiť tabletu čo najskôr ako je to možné. Potom užite vašu nasledujúcu dávku ako obvykle.
- **Ak si na to spomeniete až po uplynutí 18 hodín alebo neskôr** od času, kedy zvyčajne užívate Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, neužite vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku vo vašom obvyklom čase.

**Ak ste vracali menej ako 1 hodinu po užití Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris,** užite ďalšiu tabletu.

### **Neprestávajte užívať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris**

**Neprestávajte užívať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bez konzultácie so svojím lekárom.** Prerušenie užívania Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris môže závažne ovplyvniť ako dobre bude účinkovať budúca liečba. Ak z akéhokoľvek dôvodu prestanete užívať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, poraďte sa so svojím lekárom skôr, než znovu začnete užívať tablety Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

**Ak sa vaše zásoby Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris začnú míňať,** požiadaajte o ďalšie vášho lekára alebo lekárnika. Je to veľmi dôležité, pretože pri prerušení užívania, a to aj len na niekoľko dní, sa môže množstvo vírusu začať zvyšovať. Ochorenie sa môže potom ťažšie liečiť.

**Ak máte infekciu HIV aj hepatitídu B,** je veľmi dôležité neprestať užívať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Niekoľko mesiacov po ukončení liečby môžete potrebovať krvné testy. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou pečene môže viesť ukončenie liečby k zhoršeniu hepatitídy, čo môže ohrozovať ich život.

→ **Okamžite povedzte svojmu lekárovi** o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom, ako ukončíte liečbu, najmä príznaky, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

##### **Možné závažné vedľajšie účinky: okamžite informujte lekára**

- **Akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS), ktorí mali v minulosti oportúnne infekcie (infekcie, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným systémom), sa v krátkom čase po začatí antiretrovírusovej liečby môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, čo mu umožňuje bojovať proti infekciám, ktoré mohli byť dovtedy prítomné bez zjavných príznakov.
- Po začatí užívania liekov na infekciu HIV sa môžu vyskytnúť aj **autoimunitné poruchy** (imunitný systém napáda zdravé tkanivá tela). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Sledujte akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú:
  - svalovú slabosť,
  - slabosť začínajúcu v rukách a chodidlách a prechádzajúcu nahor smerom k trupu tela,
  - palpitácie (búšenie srdca), tras alebo hyperaktivitu.

→ Ak spozorujete vedľajšie účinky uvedené vyššie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

##### **Veľmi časté vedľajšie účinky**

*(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)*

- pocit na vracanie (nevoľnosť)

##### **Časté vedľajšie účinky**

*(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

- neobvyklé sny
- bolesť hlavy
- závraty
- hnačka
- vracanie
- bolesť brucha
- vetry (*plynatosť*)
- vyrážka
- únava (*vyčerpanosť*)

##### **Menej časté vedľajšie účinky**

*(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*

- nízky počet červených krviniek (*anémia*)
- problémy s trávením, vedúce k ťažkostiam po jedle (*dyspepsia*)
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (*angioedém*)
- svrbenie (*pruritus*)
- žihľavka (*urtikária*)
- bolesť kĺbov (*artralgia*)

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

## Iné účinky, ktoré možno pozorovať počas liečby HIV

Frekvencia nasledovných vedľajších účinkov nie je známa (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

- **Problémy s kosťami.** U niektorých pacientov užívajúcich kombinované protívírusové lieky, ako je Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané *osteonekróza* (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti). Dlhodobé užívanie tohto typu lieku, užívanie kortikosteroidov, pitie alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha môžu byť niektoré z mnohých rizikových faktorov rozvoja tohto ochorenia. Prejavy osteonekrózy sú:
  - stuhnutosť kĺbov,
  - bolesť kĺbov (najmä bedier, kolien a ramien),
  - problémy s pohybom.

→ Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blistre: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Fľaše: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris obsahuje

**Liečivá** sú emtricitabín a tenofovir-alafenamid. Každá filmom obalená tableta Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamid-monofumarát zodpovedajúci 10 mg tenofovir-alafenamidu alebo 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamid-monofumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

## **Ďalšie zložky sú**

### Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát.

### Filmový obal:

Čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172) (len 200 mg/10 mg filmom obalené tablety), makrogol, mastenec, indigokarmínový hlinitý lak (E132) (len 200 mg/25 mg filmom obalené tablety).

## **Ako vyzerá Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris a obsah balenia**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg filmom obalené tablety (tablety) sú sivé, filmom obalené obojstranne vypuklé tablety obdĺžnikového tvaru so skosenou hranou s rozmermi (približne 15 mm × 7 mm), na jednej strane tablety s vtlačeným nápisom „ET 1“ a „V“ na druhej strane.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg filmom obalené tablety (tablety) sú modré, filmom obalené obojstranne vypuklé tablety obdĺžnikového tvaru so skosenou hranou s rozmermi (približne 15 mm × 7 mm), na jednej strane tablety s vtlačeným nápisom „ET 2“ a „V“ na druhej strane.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sa dodáva vo fľašiach s 30 a 90 filmom obalenými tabletami (so silikagélovým vysúšadlom, ktoré treba uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet). Silikagélové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo nádobke a nesmie sa užiť.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balenia: škatule s obsahom 1 fľaše s 30 a 90 filmom obalenými tabletami.

200 mg/25 mg filmom obalené tablety sú k dispozícii tiež v škatuliach obsahujúcich blistre po 30 a 90 filmom obalených tabliet a perforované blistre jednotkovej dávky po 30 × 1 a 90 × 1 filmom obalenej tablete.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

### **Výrobca:**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Viatris UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatis Healthcare Sp. Z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{mesiac RRRR}>.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.