PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (čo zodpovedá 300,7 mg tenofovir-dizoproxilsukcinátu, alebo 136 mg tenofoviru).

Pomocné látky so známym účinkom
Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmom obalené tablety sú modré oválne bikonvexné tablety s rozmermi 20 mm x 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je indikovaný na kombinovanú antiretrovírusovú terapiu dospelých, infikovaných HIV-1 (pozri časť 5.1).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je indikovaná aj na liečbu dospievajúcich infikovaných HIV-1, s rezistenciou na NRTI alebo toxicitou vylučujúcou použitie liekov prvej línie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. má začať lekár so skúsenosťami s liečbou HIV infekcie.

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší s hmotnosťou minimálne 35 kg: Jedna tableta jedenkrát denne.

Ak je nevyhnutné vysadiť alebo modifikovať dávku jednej zo zložiek Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d., sú na liečbu infekcie HIV–1 dostupné separátne lieky emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu. Prezrite si prosím súhrny charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky.
Ak sa dávka Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. oneskorí do 12 hodín od zvyčajného času užívania, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa má užiť čo najskôr a má sa ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa dávka Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. oneskorí o viac ako 12 hodín a je takmer čas na nasledujúcu dávku, vynechaná dávka sa nemá užiť a má sa pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.
Ak sa vyskytne vracanie do 1 hodiny od užitia Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d., má sa užiť ďalšia tableta. Ak sa vyskytne vracanie po viac ako 1 hodine od užitia Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d., nemusí sa užiť druhá dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti: Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek: Emtricitabín a tenofovir sa eliminujú renálnou exkréciou a u jedincov s renálnou dysfunkciou sa expozícia emtricitabínu a tenofoviru zvyšuje (pozri časti 4.4 a 5.2).

Dospelí s poruchou funkcie obličiek:
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa má u jedincov s klírensom kreatinínu (CrCl) < 80 ml/min použiť iba v prípade, keď sa potenciálny prínos považuje za prevyšujúci jeho potenciálne riziko (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovania u dospelých s poruchou funkcie obličiek

	Liečba infekcie HIV-1
Ľahká porucha funkcie obličiek (CrCl 50-80 ml/min)	Obmedzené údaje z klinických štúdií podporujú podávanie jedenkrát denne (pozri časť 4.4).
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30-49 ml/min)	Na základe modelov farmakokinetických údajov jednorazovej dávky pre emtricitabín a tenofovir-dizoproxil u jedincov, ktorí nie sú infikovaní HIV s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie obličiek sa odporúča podávanie každých 48 hodín (pozri časť 4.4).
Ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti	Neodporúča sa, pretože kombinovanou tabletou sa nemôžu dosiahnuť zodpovedajúce redukcie dávky.

Pediatrickí pacienti s poruchou funkcie obličiek:
Neodporúča sa používať u jedincov, ktorí sú mladší ako 18 rokov a majú poruchu funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene: U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia:
Bezpečnosť a účinnosť emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu u detí vo veku do 12 rokov neboli stanovené (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne podávanie. Je vhodnejšie, ak sa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. užíva s jedlom.
Filmom obalené tableta. sa môže rozpustiť v približne 100 ml vody, pomarančovej šťavy alebo hroznovej šťavy a okamžite užiť.

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 s HIV-1 obsahujúcou mutácie

Pacienti s HIV-1 obsahujúcou mutáciu K65R, ktorí sa už predtým liečili antiretrovirotikami sa majú užívaniu Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. vyhnúť (pozri časť 5.1).

Pacienti infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov infikovaných HIV–1 s chronickou hepatitídou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich reakcií na pečeň. Na liečbu HIV infekcie u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B (HBV) alebo vírusom

hepatitídy C (HCV) majú lekári vziať do úvahy súčasné postupy liečby HIV.

V prípade súbežnej antivírusovej terapie hepatitídy B alebo C si pozrite, prosím, aj príslušné súhrny charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky. Pozri tiež pod *Použitie s ledipasvirom a sofosbuvirom alebo sofosbuvirom a veltapasvirom* nižšie.

Tenofovir dizoproxil je indikovaný na liečbu HBV a emtricitabín preukázal vo farmakodynamických štúdiách aktivitu proti HBV, bezpečnosť a účinnosť emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu u pacientov s chronickou infekciou HBV však nebola špecificky stanovená.

Vysadenie liečby Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. u pacientov infikovaných HBV sa môže spájať so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti infikovaní HBV, u ktorých sa vysadí liečba Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d., sa musia dôkladne sledovať na základe klinických a laboratórnych vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Ak je to vhodné, môže sa začať opätovná liečba hepatitídy B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča, pretože poliečebná exacerbácia hepatitídy môže viesť k dekompenzácii pečene.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu nie je u pacientov s významnými ochoreniami pečene stanovená. Farmakokinetika tenofoviru sa študovala u pacientov s poruchou funkcie pečene a nevyžaduje sa žiadna úprava dávky. Farmakokinetika emtricitabínu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neštudovala. Na základe minimálneho hepatálneho metabolizmu a renálnej cesty eliminácie emtricitabínu nie je pravdepodobné, že sa u pacientov s poruchou funkcie pečene bude vyžadovať úprava dávky Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov infikovaných HIV–1 s existujúcou dysfunkciou pečene 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 týchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Účinky na obličky a kosti dospelých

Účinky na obličky
Emtricitabín a tenofovir sa primárne vylučujú obličkami kombináciou glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie. Pri používaní tenofovir-dizoproxilu sa hlásilo renálne zlyhanie, porucha funkcie obličiek, zvýšený kreatinín, hypofosfatémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu) (pozri časť 4.8).

Monitorovanie obličiek
Pred začatím liečby infekcie HIV–1 Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. sa u všetkých jedincov odporúča vypočítať klírens kreatinínu.
U jedincov bez rizikových faktorov ochorenia obličiek sa odporúča sledovať renálnu funkciu (klírens kreatinínu a sérové fosfáty) po dvoch až štyroch týždňoch užívania, po troch mesiacoch užívania a následne po každých troch až šiestich mesiacoch.
U jedincov s rizikom ochorenia obličiek sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie.

Pozri tiež pod *Súbežné podávanie iných liekov* nižšie.

Manažment obličiek u pacientov infikovaných HIV-1:
Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne u niektorého pacienta užívajúceho Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. na < 50 ml/min, do jedného týždňa sa má opätovne prehodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). U pacientov s klírensom kreatinínu zníženým na < 50 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) sa má zvážiť prerušenie liečby Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d.. Prerušenie liečby

Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistí žiadna iná príčina.
Renálna bezpečnosť emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu sa skúmala u pacientov infikovaných HIV–1 s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min) iba vo veľmi obmedzenom rozsahu. Úpravy dávkovacieho intervalu sa odporúčajú pacientov infikovaných HIV–1 s klírensom kreatinínu 30-49 ml/min (pozri časť 4.2). Obmedzené údaje z klinických štúdii naznačujú, že predĺžený dávkovací interval nie je optimálny a môže viesť k zvýšenej toxicite a možnej neadekvátnej odpovedi. Okrem toho, v jednej malej klinickej štúdii bola u podskupiny pacientov s klírensom kreatinínu medzi 50 a 60 ml/min, ktorí dostávali tenofovir-dizoproxil v kombinácii s emtricitabínom každých 24 hodín, expozícia tenofoviru 2-4-násobne vyššia a došlo u nich k zhoršeniu funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Preto je u pacientov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min pri používaní Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. potrebné dôkladné vyhodnotenie prínosu a rizika a musí sa dôkladne sledovať ich renálna funkcia. Okrem toho sa má u pacientov dostávajúcich Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. v predĺženom dávkovacom intervale dôkladne sledovať klinická odpoveď na liečbu. Použitie Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a u pacientov, u ktorých sa vyžaduje hemodialýza, pretože kombinovanou tabletou sa nemôžu dosiahnuť zodpovedajúce zníženia dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Účinky na kosti
Abnormality kostí, ako je osteomalácia, ktoré sa môžu prejavovať ako pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť kostí, a ktoré môžu občas prispievať k zlomeninám, sa môžu spájať s proximálnou renálnou tubulopatiou indukovanou tenofovir-dizoproxilom (pozri časť 4.8).

Pri podozrení na abnormality kostí alebo pri ich zistení sa má zaistiť vhodná konzultácia.

Liečba infekcie HIV-1
V randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaniach v trvaní do 144 týždňov sa u pacientov infikovaných HIV alebo HBV pri použití tenofovir-dizoproxilu pozorovalo zní ženie hustoty minerálov v kostiach (BMD). Po ukončení liečby sa toto zníženie BMD zvyčajne zmiernilo.

V iných štúdiách (prospektívnych a prierezových) sa najvýraznejšie poklesy BMD pozorovali u pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom v rámci režimu liečby obsahujúceho inhibítor proteázy so zosilneným účinkom. Súhrnne, vzhľadom na abnormality kostí súvisiace s tenofovir-dizoproxilom a obmedzenia dlhodobých údajov o vplyve tenofovir-dizoproxilu na zdravie kostí a riziko fraktúr sa u pacientov s osteoporózou alebo so zlomeninami kostí v anamnéze majú zvážiť alternatívne režimy liečby.

<u>Účinky na obličky a kosti u pediatrickej populácie</u>

Nie je úplne isté, aké sú dlhodobé účinky tenofovir-dizoproxilu naobličky a kosti počas liečby infekcie HIV-1 v pediatrickej populácii. Navyše nie je možné plne potvrdiť reverzibilitu renálnej toxicity.

Odporúča sa multidisciplinárny prístup pri zvážení pomeru prínosov a rizík používania emtricitabínu/tenofoviru u každého jednotlivého prípadu, pri rozhodovaní o vhodnom monitorovaní počas liečby (vrátane rozhodnutia o vysadení liečby) a pri posúdení potreby suplementácie.

Účinky na obličky
V klinickej štúdii GS-US-104-0352 boli hlásené nežiaduce účinky zhodné s proximálnou renálnou tubulopatiou u pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 2 do < 12 rokov (pozri časti 4.8 a 5.1).

Sledovanie obličiek
Funkcia obličiek (klírens kreatinínu a sérový fosfát) sa má vyhodnotiť pred liečbou a má sa sledovať počas používania rovnako ako u dospelých infikovaných HIV-1 (pozri vyššie).

Manažment obličiek
Ak sa potvrdí, že hodnota sérového fosfátu je < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) u ktoréhokoľvek

pediatrického pacienta užívajúceho Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., majú sa renálne funkcie opätovne posúdiť v priebehu jedného týždňa, vrátane merania glukózy v krvi, draslíka v krvi a koncentrácie glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). Ak je podozrenie na abnormality obličiek alebo sú zistené abnormality, je potrebné dohodnúť si konzultáciu s nefrológom pre zváženie prerušenia používania emtricitabínu/tenofovir dizoproxilu. Prerušenie používaniaEmtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. treba zvážiť aj v prípade progresívneho zníženia renálnej funkcie, keď nebola zistená žiadna iná príčina.

Súbežné podávanie a riziko renálnej toxicity
Platia rovnaké odporúčania ako u dospelých (pozri Súbežné podávanie iných liekov nižšie).

Porucha funkcie obličiek
Použitie Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. sa neodporúča u jedincov mladších ako 18 rokov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa nemá začať používať u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek a má sa vysadiť u pediatrických pacientov, u ktorých vznikne porucha funkcie obličiek počas používaniaEmtricitabine/Tenofovir disoproxilom Krka d.d.

Účinky na kosti
Používanie tenofovir dizoproxilu môže spôsobiť pokles BMD. Účinky zmien BMD, ku ktorým došlo v súvislosti s tenofovir dizoproxilom, na dlhodobé zdravie kostí a riziko zlomenín v budúcnosti nie sú jasné (pozri časť 5.1).

Ak sú uakéhokoľvek pediatrického pacienta zistené kostné abnormality počas používania emtricitabínu/tenofovir dizoproxilu alebo ak je na takéto abnormality podozrenie, je potrebné dohodnúť si konzultáciu u endokrinológa a/alebo nefrológa.

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 by súviseli s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu 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 reaktivácie

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. Relevantnými príkladmi sú 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. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktivácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Oportúnne infekcie

U pacientov infikovaných HIV-1, ktorí dostávajú Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. alebo akúkoľvek inú antiretrovírusovú terapiu sa môžu naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie HIV, a preto majú zostať pod dôkladným klinickým dohľadom lekárov, skúsených 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.

Súbežné podávanie iných liekov

Používaniu Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. sa treba vyhnúť pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov (pozri časť 4.5). Ak sa súbežnému použitiu s nefrotoxickými látkami nedá vyhnúť, má sa týždenne sledovať renálna funkcia.

U pacientov infikovaných HIV–1 liečených tenofovir-dizoproxilom a s rizikovými faktormi renálnej dysfunkcie sa po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) hlásili prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia. U pacientov infikovaných HIV–1 dostávajúcich tenofovir-dizoproxil v kombinácii s inhibítorom proteázy so zosilneným účinkom ritonavirom alebo kobicistátom sa hlásilo vyššie riziko poruchy funkcie obličiek. U týchto pacientov je potrebné dôkladné sledovanie renálnej funkcie (pozri časť 4.5). U pacientov infikovaných HIV–1 s renálnymi rizikovými faktormi sa má súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu s inhibítorom proteázy so zosilneným účinkom dôkladne vyhodnotiť. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi emtricitabín, tenofovir-dizoproxil, tenofovir-alafenamid a inými cytidínovými analógmi, ako je lamivudín (pozri časť 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa nesmie podávať súbežne s adefovir-dipivoxilom.

Použitie s ledipasvirom a sofosbuvirom, sofosbuvirom a velpatasvirom alebo sofosbuvirom, velpatasvirom a voxilaprevirom
Bolo preukázané, že súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu s ledipasvirom/sofosbuvirom, sofosbuvirom/velpatasvirom alebo sofosbuvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom zvyšuje plazmatické koncentrácie tenofoviru, najmä pri použití spolu s režimom liečby HIV, ktorý obsahuje tenofovir-dizoproxil a látku na zlepšenie farmakokinetiky (ritonavir alebo kobicistát).

Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola pri súbežnom podávaní s ledipasvirom/sofosbuvirom, sofosbuvirom/velpatasvirom alebo sofosbuvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky stanovená. Je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené so súbežným podávaním, najmä u pacientov so zvýšeným rizikom dysfunkcie obličiek. Pacienti užívajúci ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir súbežne s tenofovir-dizoproxilom a inhibítorom HIV proteázy so zosilneným účinkom majú byť sledovaní z dôvodu nežiaducich reakcií spojených s tenofovir-dizoproxilom.

Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu:

Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Terapia trojkombináciou nukleozidov

Keď bol tenofovir-dizoproxil kombinovaný s lamivudínom a abakavirom ako aj s lamivudínom a didanozínom v režime jedenkrát denne, bola u HIV-1 infikovaných pacientov hlásená vysoká miera virologického zlyhania a výskytu rezistencie v skorej fáze liečby. Lamivudín a emtricitabín sú si štrukturálne veľmi podobné a existujú podobnosti vo farmakokinetike a farmakodynamike týchto dvoch látok. Preto sa môžu pozorovať rovnaké problémy, ak sa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. podáva s tretím nukleozidovým analógom.

Starší pacienti

Emtricitabín/tenofovir-disoproxil sa neštudoval u jedincov starších ako 65 rokov. U jedincov starších ako 65 rokov je viac pravdepodobné, že budú mať zníženú renálnu funkciu, preto treba pri podávaní Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. starším ľuďom postupovať opatrne.

Laktóza

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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.

Pretože Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje emtricitabín a tenofovir-dizoproxil, akékoľvek interakcie, ktoré boli zistené u týchto liečiv samostatne, sa môžu vyskytnúť u Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d.. Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Ustálený stav farmakokinetiky emtricitabínu a tenofoviru nebol ovplyvnený, keď bol emtricitabín podávaný spolu s tenofovir-dizoproxilom oproti ich samostatnému dávkovaniu.

In vitro a klinické farmakokinetické štúdie interakcií ukázali, že pravdepodobnosť pre CYP450 sprostredkované interakcie emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu s inými liekmi je nízka.

Súbežné užívanie sa neodporúča

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi emtricitabín, tenofovir-dizoproxil, tenofovir-alafenamid alebo iné cytidínové analógy, ako je lamivudín (pozri časť 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa nesmie podávať súbežne s adefovir dipivoxilom.

Didanozín: Súbežné podávanie Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 2).

Lieky vylučované renálnou cestou: Keďže sú emtricitabín a tenofovir primárne vylučované obličkami, môže súbežné podávanie Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. s liekmi znižujúcimi renálnu funkciu alebo konkurujúcimi v aktívnej tubulárnej sekrécii (napr. cidofovir) zvýšiť sérové koncentrácie emtricitabínu, tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov.

Treba sa vyhnúť použitiu Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Niektoré príklady zahŕňajú aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín-2, avšak nie sú obmedzené len na tieto lieky (pozri časť 4.4).

Iné interakcie

Interakcie medzi emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom alebo jednotlivými zložkami a inými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke 2 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“, dvakrát denne ako „b.i.d.“ a jedenkrát denne ako „q.d.“). Ak sú dostupné, v zátvorkách sú uvedené 90% intervaly spoľahlivosti.

Tabuľka 2: Interakcie medzi jednotlivými zložkami emtricitabínu/tenofovir dizoporoxilu a inými liekmi

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	**Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)**	**Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)**
ANTIINFEKTÍVA		
Antiretrovirotiká		
Proteázové inhibítory		
atazanavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 až ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 až ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 až ↑ 10) tenofovir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirom, vrátane poškodenia obličiek Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
atazanavir/ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
darunavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirom, vrátane poškodenia obličiek Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
darunavir/ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
lopinavir/ritonavir/tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 až ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 až ↑ 66)	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirom, vrátane poškodenia obličiek Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
lopinavir/ritonavir/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
NRTIs		

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
didanozín/tenofovir-dizoproxil	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu má za následok 40-60%-né zvýšenie systémového vystavenia sa didanozínu.	Súbežné podávanie Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4). Zvýšené systémové vystavenie didanozínu môže zvýšiť riziko vzniku nežiaducich účinkov súvisiacich s didanozínom. Zriedkavo boli hlásené prípady pankreatitídy a laktátovej acidózy, ktoré boli niekedy smrteľné. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu v dávke 400 mg denne bolo spojené s výrazným znížením počtu CD4 buniek, pravdepodobne z dôvodu intracelulárnej interakcie zvyšujúcej hladinu fosforylovaného (t. j. aktívneho) didanozínu. Dávka didanozínu znížená na 250 mg súbežne podávaná s tenofovir-dizoproxilom na liečbu infekcie HIV-1 bola spojená s prípadmi vysokej miery virologického zlyhania vo viacerých testovaných kombináciách.
didanozín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
lamivudín/tenofovir-dizoproxil	lamivudín: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % až ↑ 15) C_{max}: ↓ 24 % (↓ 44 až ↓ 12) C_{min}: NC tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 až ↑ 8) C_{max}: ↑ 102 % (↓ 96 až ↑ 108) C_{min}: NC	Lamivudín a Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa nesmú podávať súbežne (pozri časť 4.4).
efavirenz/tenofovir-dizoproxil	efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 až ↓ 1) C_{max}: ↓ 4 % (↓ 9 až ↑ 2) C_{min}: NC tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 až ↑ 6) C_{max}: ↑ 7 % (↓ 6 až ↑ 22) C_{min}: NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky efavirenzu.
ANTIINFEKTÍVA		
Antivírusové látky proti vírusu hepatitídy B (HBV)		

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
adefovir-dipivoxil/tenofovir-dizoproxil	adefovir-dipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 až ↓ 7) C_{max}: ↓ 7 % (↓ 13 až ↓ 0) C_{min}: NC tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 až ↑ 0) C_{max}: ↓ 1 % (↓ 7 až ↑ 6) C_{min}: NC	Adefovir-dipivoxil a Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa nesmú podávať súbežne (pozri časť 4.4).
Antivírusové látky proti vírusu hepatitídy C		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)[1]	ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 to ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 to ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 to ↑ 150) sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 až ↑ 49) atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 až ↑ 84) ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 až ↑ 64) emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 až ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 až ↑ 57)	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, ledipasviru/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru môže zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití s ledipasvirom/sofosbuvirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistatom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek, ak iné alternatívy nie sú k dispozícii (pozri časť 4.4).
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)[1]	ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 až ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 až ↓ 25) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, ledipasviru/sofosbuviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití s ledipasvirom/sofosbuvirom a látky na zlepšenie

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
	darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 až ↑ 63) emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 až ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 až ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 až ↑ 70)	farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistatom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek, ak iné alternatívy nie sú k dispozícii (pozri časť 4.4).
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 až ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 až ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 až ↑ 24) sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 až ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 až ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 až ↑ 197)	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]:	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 až ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 až ↑ 110)	
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 až ↑ 71) C_{max}: ↑ 61 % (↑ 51 až ↑ 72) C_{min}: ↑ 115 % (↑ 105 až ↑ 126)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 37 až ↑ 49) velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 až ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 41 až ↑ 71) C_{min}: ↑ 301 % (↑ 257 až ↑ 350) atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % (↑ 20 až ↑ 61) ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % (↑ 15 až ↑ 44) emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (↑ 43 až ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (↑ 31 až ↑ 48)	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a atazanaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvirom/velpatasvirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistátom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 až ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46 až ↓ 29) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 až ↓ 11) C_{min}: ↔ darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 až ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 až ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 až ↑ 59)	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvirom/velpatasvirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistátom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 až ↓ 22) C_{max}: ↓ 41 % (↓ 51 až ↓ 29) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 až ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 až ↑ 85) lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 až ↑ 57) C_{min}: ↔	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a lopinaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvirom/velpatasvirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistátom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % (↓ 58 až ↑ 48) emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 až ↑ 45) C_{max}: ↑ 46 % (↑ 39 až ↑ 54) C_{min}: ↑ 70 % (↑ 61 až ↑ 79)	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 až ↑ 67) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 až ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 až ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 až ↓ 48) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 až ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 až ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 až ↑ 143)	Pri súbežnom podávaní sofosbuviru/velpatasviru a efavirenzu sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií velpatasviru. Súbežné podávanie sofosbuviru/velpatasviru s režimami obsahujúcimi efavirenz sa neodporúča.

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabín/rilpivirín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 až ↑ 46) C_{max}: ↑ 44 % (↑ 33 až ↑ 55) C_{min}: ↑ 84 % (↑ 76 až ↑ 92)	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg q.d.)[3] + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: neaplikovateľné GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: neaplikovateľné velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}:↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/ velpatasviru/voxilapreviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvirom/velpatasvirom /voxilaprevirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistátom). Táto kombinácia sa má používať s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 až ↑ 10) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 až ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 až ↑ 45) C_{min}: ↔	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
ribavirín/tenofovir-dizoproxil	ribavirín: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 až ↑ 32) C_{max}: ↓ 5 % (↓ 11 až ↑ 1) C_{min}: NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky ribavirínu.
Antivírusové látky proti vírusu herpes		
famciklovir/emtricitabín	famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 až ↓ 1) C_{max}: ↓ 7 % (↓ 22 až ↑ 11) C_{min}: NC emtricitabín: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 až ↓ 1) C_{max}: ↓ 11 % (↓ 20 až ↑ 1) C_{min}: NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky famcikloviru.
Antimykobakteriálne lieky		
rifampicín/tenofovir-dizoproxil	tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 až ↓ 8) C_{max}: ↓ 16 % (↓ 22 až ↓ 10) C_{min}: ↓ 15 % (↓ 12 až ↓ 9)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA		
norgestimát/etinylestradiol/ tenofovir-dizoproxil	norgestimát: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 až ↑ 34) C_{max}: ↓ 5 % (↓ 27 až ↑ 24) C_{min}: NC etinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 až ↑ 0) C_{max}: ↓ 6 % (↓ 13 až ↑ 0) C_{min}: ↓ 2 % (↓ 9 až ↑ 6)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky norgestimátu/etinylestradiolu.
IMUNOSUPRESÍVA		

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C_{max}, C_{min} s 90% intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
takrolimus/tenofovir-dizoproxil/emtricitabín	takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 až ↑ 11) C_{max}: ↑ 3 % (↓ 3 až ↑ 9) C_{min}: NC emtricitabín: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 až ↓ 1) C_{max}: ↓ 11 % (↓ 17 až ↓ 5) C_{min}: NC tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 až ↑ 13) C_{max}: ↑13 % (↑ 1 až ↑ 27) C_{min}: NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky takrolimu.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
metadón/tenofovir-dizoproxil	metadón: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 až ↑ 13) C_{max}: ↑ 5 % (↓ 3 až ↑ 14) C_{min}: NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky metadónu.

NC = nevypočítané.
N/A = neaplikovateľné.
[1] Údaje získané zo súbežného podávania s ledipasvirom/sofosbuvirom. Striedavé podávanie (po 12 hodinách) viedlo k podobným výsledkom.
[2] Predominantný cirkulujúci metabolit sofosbuviru.
[3] Štúdia vykonaná s pridaním ďalších 100 mg voxilapreviru s cieľom dosiahnuť expozíciu voxilapreviru očakávanú u pacientov infikovaných HCV.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu spojené s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom. Štúdie na zvieratách s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Preto sa má o užívaní Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. počas gravidity uvažovať, iba ak je to nevyhnutné.

Dojčenie

Bolo preukázané, že sa emtricitabín a tenofovir vylučujú do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch emtricitabínu a tenofoviru u novorodencov/dojčiat, preto sa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nemá užívať počas dojčenia.

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

Fertilita

O účinku emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu na ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky emtricitabínu alebo tenofovir-dizoproxilu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Jedinci však musia byť informovaní, že počas liečby ako emtricitabínom, tak aj tenofovir-dizoproxilom boli

hlásené závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky v otvorenej, randomizovanej klinickej štúdii u dospelých (GS-01-934, pozri časť 5.1), považované za možno alebo pravdepodobne súvisiace s emtricitabínom a/alebo tenofovir-dizoproxilom boli nevoľnosť (12%) a hnačka (7%). Profil bezpečnosti emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu v tejto štúdii bol v súlade s predchádzajúcimi skúsenosťami s týmito látkami, keď bola každá z nich podávaná s inými antiretrovírusovými látkami.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky z klinických štúdií a zo skúseností pacientov infikovaných HIV–1 po uvedení lieku na trh považované za prinajmenšom možno súvisiace s liečbou s tenofovir-dizoproxilom a emtricitabínom sú zoradené v tabuľke 3 nižšie, podľa tried orgánových systémov a frekvencie.
V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) alebo zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000).

Tabuľka 3: Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov spojených s tenofovir-dizoproxilom a emtricitabínom založený na skúsenostiach z klinických štúdií a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh

Frekvencia	Emtricitabín	Tenofovir-dizoproxil
Poruchy krvi a lymfatického systému:		
Časté:	neutropénia	
Menej časté:	anémia[2]	
Poruchy imunitného systému:		
Časté:	alergická reakcia	
Poruchy metabolizmu a výživy:		
Veľmi časté:		hypofosfatémia[1]
Časté:	hyperglykémia, hypertriglyceridémia	
Menej časté:		hypokaliémia[1]
Zriedkavé:		laktátová acidóza
Psychické poruchy:		
Časté:	nespavosť, abnormálne sny	
Poruchy nervového systému:		
Veľmi časté:	bolesť hlavy	závraty
Časté:	závraty	bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu:		
Veľmi časté:	hnačka, nevoľnosť	hnačka, vracanie, nevoľnosť
Časté:	zvýšená amyláza vrátane zvýšenej pankreatickej amylázy, zvýšená sérová lipáza, vracanie, bolesť brucha, dyspepsia	bolesť brucha, abdominálna distenzia, flatulencia
Menej časté:		pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest:		
Časté:	zvýšená sérová aspartátaminotransferáza (AST) a/alebo zvýšená sérová alanínaminotransferáza (ALT), hyperbilirubinémia	zvýšené transaminázy
Zriedkavé:		steatóza pečene, hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva:		
Veľmi časté:		vyrážky

Frekvencia	Emtricitabín	Tenofovir-dizoproxil
Časté:	vezikulobulózne vyrážky, pustulárne vyrážky, makulopapulárne vyrážky, vyrážky, svrbenie, žihľavka, zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia)[2]	
Menej časté:	angioedém[3]	
Zriedkavé:		angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:		
Veľmi časté:	zvýšená kreatínkináza	
Časté		znížená hustota minerálov v kostiach
Menej časté:		rabdomyolýza[1], svalová slabosť[1]
Zriedkavé:		osteomalácia (prejavuje sa ako bolesť kostí a občas prispieva k zlomeninám)[1,3], myopatia[1]
Poruchy obličiek a močových ciest:		
Menej časté:		zvýšený kreatinín, proteinúria, proximálna renálna tubulopatia vrátane Fanconiho syndrómu
Zriedkavé:		renálne zlyhanie (akútne a chronické), akútna tubulárna nekróza, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy)[3], nefrogénny diabet insipidus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:		
Veľmi časté:		asténia
Časté:	bolesť, asténia	

[1] Tento nežiaduci účinok sa môže vyskytnúť ako dôsledok proximálnej renálnej tubulopatie. Bez jej výskytu sa nepovažuje za kauzálne spojený s tenofovir-dizoproxilom.
[2] Pri podaní emtricitabínu pediatrickým pacientom sa často vyskytovala anémia a veľmi často zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia).
[3] Tento nežiaduci účinok bol identifikovaný počas sledovania po uvedení lieku na trh, nepozoroval sa však v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách s emtricitabínom zahrňujúcich dospelých pacientov alebo HIV štúdiách s emtricitabínom zahrňujúcich pediatrických pacientov, ani v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách s tenofovir-dizoproxilom ani v rozšírenom programe dostupnosti tenofovir-dizoproxilu. Kategória frekvencie bola stanovená zo štatistického výpočtu zakladajúceho sa na celkovom počte pacientov vystavených emtricitabínu v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách (n = 1 563) alebo tenofovir-dizoproxilu v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách a rozšírenom programe dostupnosti (n = 7 319).

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Porucha funkcie obličiek: Keďže Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. môže spôsobiť poruchu funkcie obličiek, odporúča sa sledovanie renálnej funkcie (pozri časť 4.4). Proximálna renálna tubulopatia sa vo všeobecnosti vyriešila alebo zlepšila po ukončení podávania tenofovir-dizoproxilu. U niektorých pacientov infikovaných HIV–1 sa však poklesy klírensu kreatinínu úplne nevyriešili napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilu. U pacientov ohrozených poruchou funkcie obličiek (napríklad pacienti s východiskovými renálnymi rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo pacienti ktorým sú súbežne podávané nefrotoxické lieky) existuje zvýšené riziko výskytu neúplného obnovenia renálnej funkcie napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilu (pozri časť 4.4).

Laktátová acidóza: Pri užívaní tenofovir-dizoproxilu v monoterapii alebo v kombinácii s inými antiretrovirotikami boli hlásené prípady laktátovej acidózy. Pacienti s predispozičnými faktormi, napríklad pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene alebo pacienti užívajúci súbežné lieky, o ktorých je známe, že indukujú laktátovú acidózu, sú počas liečby tenofovir-dizoproxilom vystavení zvýšenému riziku výskytu závažnej laktátovej acidózy vrátane smrteľných následkov.

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

Syndróm imunitnej reaktivácie: U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne

infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti 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).

Pediatrická populácia

Vyhodnotenie nežiaducich reakcií súvisiacich s emtricitabínom je založené na skúsenostiach z troch pediatrických štúdií (n = 169), v ktorých boli emtricitabínom v kombinácii s ďalším antiretrovirálnym liekom liečení pediatrickí pacienti infikovaní HIV, vo veku 4 mesiace až 18 rokov, ktorí neboli predtým liečení (n = 123) a ktorí už boli liečení (n = 46). Navyše k nežiaducim reakciám hlásených u dospelých, anémia (9,5 %) a zafarbenie kože (31,8 %) sa vyskytli častejšie v klinických štúdiách s pediatrickými pacientmi ako u dospelých (pozri časť 4.8 *Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov*).

Vyhodnotenie nežiaducich reakcií súvisiacich s tenofovir-dizoproxilom je založené na dvoch randomizovaných klinických štúdiách (štúdie GS–US–104–0321 a GS–US–104–0352) u 184 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 (vo veku 2 až < 18 rokov), ktorí dostali liečbu tenofovir-dizoproxilom (n = 93) alebo placebo/aktívnu kontrolu (n = 91) v kombinácii s iným antiretrovírusovým liekom po dobu 48 týždňov (pozri časť 5.1). Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom, boli zhodné s tými, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách s tenofovir-dizoproxilom u dospelých (pozri časti 4.8 *Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov* a 5.1).

U pediatrických pacientov bola hlásená redukcia v BMD. U dospievajúcich infikovaných HIV-1 (vo veku 12 až < 18 rokov), Z-skóre BMD pozorované u jedincov, ktorí dostávali tenofovir-dizoproxil, bolo nižšie ako Z-skóre BMD pozorované u jedincov dostávajúcich placebo. U detí infikovaných HIV-1 (vo veku 2 až 15 rokov), bolo pozorované Z-skóre BMD nižšie u jedincov, ktorí boli prevedení na tenofovir-dizoproxil než u jedincov, ktorí pokračovali vo svojom režime so stavudínom alebo zidovudínom (pozri časti 4.4 a 5.1).

V štúdii GS–US–104–0352 bolo 89 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 so strednou hodnotou veku 7 rokov (rozsah od 2 do 15 rokov) vystavených tenofovir-dizoproxilu so strednou hodnotou dĺžky trvania 331 týždňov. Ôsmi z 89 pacientov (9,0 %) ukončili liečbu skúšaným liekom z dôvodu renálnych nežiaducich udalostí. Päť jedincov (5,6 %) malo laboratórne nálezy klinicky zhodné s proximálnou renálnou tubulopatiou, z toho 4 ukončili liečbu tenofovir-dizoproxilom. Sedem pacientov malo hodnotu odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (GFR) medzi 70 a 90 ml/min/1,73 m^2. Medzi nimi boli 3 pacienti, u ktorých došlo ku klinicky významnému poklesu odhadovaného GFR počas liečby, pričom po vysadení tenofovir-dizoproxilu došlo k zlepšeniu.

Iné osobitné skupiny pacientov

Jedinci s poruchou funkcie obličiek: Keďže tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť renálnu toxicitu, u každého dospelého s poruchou funkcie obličiek, ktorý dostáva Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., sa odporúča dôkladné sledovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Neodporúča sa použitie Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. u jedincov mladších ako 18 rokov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

*Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV alebo HCV:*Profil nežiaducich účinkov emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu u obmedzeného počtu HIV infikovaných pacientov v štúdii GS-01-934, súbežne infikovaných HBV (n=13) alebo HCV (n=26), bol podobný, ako sa pozoroval u pacientov infikovaných HIV bez súbežnej infekcie. Zvýšenie AST a ALT sa v tejto populácii pacientov predsa len vyskytlo podľa očakávania častejšie ako u bežnej populácie infikovaných HIV.

Exacerbácie hepatitídy po vysadení liečby: U HBV-infikovaných pacientov bola po vysadení liečby klinicky a laboratórne preukázaná hepatitída (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, jedinec sa musí sledovať na symptómy toxicity (pozri časť 4.8) a v prípade potreby musí byť začatá štandardná podporná liečba.

Až do 30% dávky emtricitabínu a približne 10% dávky tenofoviru sa môže odstrániť hemodialýzou. Nie je známe, či sa emtricitabín alebo tenofovir môže odstrániť peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie. ATC kód: J05AR03

Mechanizmus účinku

Emtricitabín je nukleozidový analóg cytidínu. Tenofovir-dizoproxil sa *in vivo* konvertuje na tenofovir, nukleozidomonofosfátový (nukleotidový) analóg adenozínmonofosfátu. Ako emtricitabín, tak aj tenofovir majú špecifickú aktivitu voči vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV-1 a HIV-2) a voči vírusu hepatitídy B.
Emtricitabín a tenofovir sa fosforylujú celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát resp. tenofovirdifosfát. *In vitro* štúdie ukázali, že ako emtricitabín, tak aj tenofovir sa môžu úplne fosforylovať, keď sa v bunkách kombinujú. Emtricitabíntrifosfát a tenofovirdifosfát kompetitívne inhibujú HIV-1 reverznú transkriptázu a spôsobujú prerušenie DNA reťazca.
Ako emtricitabíntrifosfát, tak aj tenofovirdifosfát sú slabé inhibítory DNA polymeráz u cicavcov a *in vitro* a *in vivo* toxicita voči mitochondriám sa nepreukázala.

Antivírusová *in vitro* aktivita

Pri kombinovaní emtricitabínu a tenofoviru *in vitro* sa pozorovala synergická antivírusová aktivita. Aditívne až synergické účinky sa pozorovali v kombinovaných štúdiách s proteázovými inhibítormi a s nukleozidovými a nenukleozidovými analógovými inhibítormi HIV reverznej transkriptázy.

Rezistencia

In vitro: u niektorých HIV-1 infikovaných pacientov sa pozorovala rezistencia spôsobená vznikom M184V/I mutácie s emtricitabínom alebo K65R mutácie s tenofovirom. Vírusy rezistentné voči emtricitabínu s M184V/I mutáciou boli skrížene rezistentné voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči didanozínu, stavudínu, tenofoviru a zidovudínu. K65R mutácia sa môže tiež selektovať abakavirom alebo didanozínom a má za následok redukovanú citlivosť voči týmto látkam a voči lamivudínu, emtricitabínu a tenofoviru. U pacientov s HIV-1 prechovávajúcim K65R mutáciu sa má vyhnúť užívaniu tenofovir-dizoproxilu. Okrem toho bola tenofovirom selektovaná substitúcia K70E v reverznej transkriptáze HIV-1 a má za následok nízkoúrovňovú redukovanú citlivosť voči abakaviru, emtricitabínu, lamivudínu a tenofoviru. HIV-1, pri ktorom sa exprimovali tri alebo viac mutácií spojených s tymidínovými analógmi *(thymidine analogue associated mutations, TAMs)*, ktoré zahŕňali buď M41L alebo L210W mutáciu reverznej transkriptázy, vykazovalo redukovanú citlivosť voči tenofovir-dizoproxilu.

In vivo - liečba HIV–1: V otvorenej randomizovanej klinickej štúdii (GS-01-934) u predtým antiretrovírusovo neliečených pacientov sa určovanie genotypu vykonávalo na plazmatických izolátoch HIV-1 všetkých pacientov s potvrdenou HIV RNA > 400 kópií/ml v 48., 96. alebo 144. týždni alebo pri vysadení lieku v počiatočnom štádiu štúdie. Stav od 144. týždňa:

- M184V/I mutácia, ktorá vznikla v 2/19 (10,5%) izolátoch analyzovaných u pacientov zo skupiny emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu/efavirenzu a v 10/29 (34,5%) izolátoch analyzovaných v skupine lamivudínu/zidovudínu/efavirenzu (p-hodnota < 0,05, Fisherov exaktný test porovnávajúci skupinu emtricitabínu+tenofovir-dizoproxilu so skupinou lamivudínu/zidovudínu medzi všetkými pacientmi).
- Žiadny z analyzovaných vírusov neobsahoval mutáciu K65R ani K70E.
- Genotypová rezistencia voči efavirenzu, hlavne mutácia K103N, vznikla vo víruse u 13/19 (68%) pacientov v skupine emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu/efavirenzu a vo víruse u 21/29 (72%) pacientov v porovnávacej skupine.

Klinické údaje

V otvorenej randomizovanej klinickej štúdii (GS-01-934) bol predtým antiretrovírusovo neliečeným dospelým pacientom infikovaným HIV-1 podávaný buď v režime jedenkrát denne emtricitabín, tenofovir-dizoproxil a efavirenz (n=255), alebo fixná kombinácia lamivudínu a zidovudínu dvakrát denne a efavirenz jedenkrát denne (n=254). Pacientom v skupine emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu boli podávané emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a efavirenz od 96. týždňa po 144. týždeň.
V randomizovaných skupinách boli počiatočné hodnoty mediánu plazmatickej HIV-1 RNA (5,02 a 5,00 $\log_{10}$ kópií/ml) a počty CD4 buniek (233 a 241 buniek/mm^3) podobné. Primárnym cieľom účinnosti v tejto štúdii bolo dosiahnutie a udržanie potvrdených koncentrácií HIV-1 RNA < 400 kópií/ml počas 48 týždňov. Sekundárne analýzy účinnosti počas 144 týždňov zahŕňali časť pacientov s koncentráciami HIV-1 RNA < 400 alebo < 50 kópií/ml a zmeny v počte CD4 buniek oproti počiatočným hodnotám.

48-týždňové údaje ohľadne primárneho cieľa ukázali, že kombinácia emtricitabínu, tenofovir-dizoproxilu a efavirenzu mala vyššiu antivírusovú účinnosť v porovnaní s fixnou kombináciou lamivudínu a zidovudínu s efavirenzom, ako je uvedené v tabuľke 4. 144-týždňové údaje ohľadne sekundárneho cieľa sú tiež uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: 48- a 144-týždňové údaje ohľadne účinnosti zo štúdie GS-01-934, v ktorej sa podávali emtricitabín, tenofovir-dizoproxil a efavirenz predtým antiretrovírusovo neliečeným pacientom s HIV-1 infekciou

	GS-01-934 48-týždňová liečba		**GS-01-934 144-týždňová liečba**	
	Emtricitabín + tenofovir-dizoproxil + efavirenz	Lamivudín + zidovudín + efavirenz	Emtricitabín + tenofovir-dizoproxil + efavirenz*	Lamivudín + zidovudín + efavirenz
HIV-1 RNA < 400 kópií/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-hodnota	0,002**		0,004**	
% rozdiel (95% IS)	11% (4% až 19%)		13% (4% až 22%)	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-hodnota	0,021**		0,082**	
% rozdiel (95% IS)	9% (2% až 17%)		8% (-1% až 17%)	
Priemerná zmena v počte CD4 buniek oproti počiatočným hodnotám (počet buniek/mm^3)	+190	+158	+312	+271
p-hodnota	0,002[a]		0,089[a]	

Rozdiel (95% IS)	32 (9 až 55)	41 (4 až 79)

* Pacientom dostávajúcim emtricitabín, tenofovir-dizoproxil a efavirenz sa podávali emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a efavirenz od 96. do 144. týždňa.
** p-hodnota na základe Cochran-Mantel-Haenszelovho testu rozvrstvená pre počiatočnú hodnotu počtu CD4 buniek
TLOVR=Time to Loss of Virologic Response (čas do straty virologickej odozvy)
a: Van Elterenov test

V randomizovanej klinickej štúdii (M02-418) boli 190, predtým antiretrovírusovo neliečení dospelí liečení emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom podávanými jedenkrát denne v kombinácii s lopinavirom/ritonavirom podávaným jedenkrát alebo dvakrát denne. V 48. týždni sa u 70% a 64% pacientov preukázalo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml pri režimoch lopinaviru/ritonaviru podávaných jedenkrát resp. dvakrát denne. Priemerné zmeny v počte CD4 buniek oproti počiatočným hodnotám boli +185 buniek/mm^3 a +196 buniek/mm^3.
Obmedzené klinické skúsenosti u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV naznačujú, že liečba emtricitabínom alebo tenofovir-dizoproxilom v kombinovanej antiretrovírusovej terapii na kontrolu HIV infekcie má za následok redukciu HBV DNA (3 $\log_{10}$ redukcia resp. 4 až 5 $\log_{10}$ redukcia) (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť emtricitabín/tenofovir dizoproxilu u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené.

Liečba infekcie HIV-1 v pediatrickej populácii
Neuskutočnili sa klinické štúdie s emtricitabín/tenofovir-dizoproxilom u pediatrickej populácie s infekciou HIV-1.

Klinická účinnosť a bezpečnosť emtricitabín/tenofovir-dizoproxilu bola stanovená na základe štúdií uskutočnených s emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom pri ich podávaní ako samostatných liečiv.

Štúdie s emtricitabínom
U dojčiat a detí starších ako 4 mesiace dosiahla alebo si udržala väčšina pacientov užívajúcich emtricitabín úplnú supresiu plazmatickej HIV-1 RNA počas 48 týždňov (89 % dosiahlo ≤ 400 kópií/ml a 77 % dosiahlo ≤ 50 kópií/ml).

Štúdie s tenofovir-dizoproxilom
V štúdii GS-US-104-0321, 87 pacientov infikovaných HIV-1, ktorí sa už predtým liečili, vo veku 12 až < 18 rokov bolo liečených tenofovir-dizoproxilom (n = 45) alebo placebom (n = 42) v kombinácii s optimalizovaným základným režimom po dobu 48 týždňov. Kvôli obmedzeniam štúdie nebol na základe plazmatických hladín HIV-1 RNA v 24. týždni preukázaný prínos tenofovir-dizoproxilu v porovnaní s placebom. Na základe extrapolácie údajov u dospelých a komparatívnych farmakokinetických údajov sa však očakáva prínos u populácie dospievajúcich (pozri časť 5.2).

U pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom alebo placebom, bola východisková priemerná hodnota Z-skóre BMD v lumbálnej časti chrbtice -1,004 a -0,809 a priemerná hodnota Z-skóre BMD celého tela bola -0,866 a -0,584, v uvedenom poradí. Priemerná zmena v 48. týždni (koniec dvojito zaslepenej fázy) bola -0,215 a –0,165 Z-skóre BMD v lumbálnej časti chrbtice a -0,254 a -0,179 Z-skóre BMD celého tela pre skupiny s tenofovir-dizoproxilom a placebom, v uvedenom poradí. Priemerná hodnota rýchlosti prírastku BMD bola nižšia v skupine s tenofovir-dizoproxilom v porovnaní so skupinou s placebom. Šesť dospievajúcich v skupine s tenofovir-dizoproxilom a jeden dospievajúci v skupine s placebom mali v 48. týždni signifikantné zníženie BMD v lumbálnej časti chrbtice (definované ako strata > 4 %). Medzi 28 pacientmi, ktorí dostávali 96 týždňov liečbu tenofovir-dizoproxilom, sa znížilo Z-skóre BMD o -0,341 pre lumbálnu časť chrbtice a -0,458 pre celé telo.

V štúdii GS-US-104-0352, 97 pacientov, ktorí boli v minulosti liečení, vo veku 2 až < 12 rokov so stabilnou supresiou vírusu, dostávajúcich liečebný režim so stavudínom alebo zidovudínom, bolo randomizovaných buď na nahradenie stavudínu alebo zidovudínu tenofovir-dizoproxilom (n = 48)

alebo na pokračovanie v ich pôvodnom režime (n = 49) po dobu 48 týždňov. V 48. týždni, 83 % pacientov v skupine s liečbou tenofovir-dizoproxilom a 92 % pacientov v skupine so stavudínom alebo zidovudínom malo koncentrácie RNA HIV-1 < 400 kópií/ml. Rozdiel v pomere pacientov, ktorí si udržali < 400 kópií/ml v 48. týždni bol ovplyvnený predovšetkým vysokým počtom prerušení liečby v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom. Po vylúčení chýbajúcich dát, 91 % pacientov v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a 94 % pacientov v liečebnej skupine so stavudínom alebo zidovudínom malo koncentrácie RNA HIV-1 < 400 kópií/ml v 48. týždni.

U pediatrických pacientov bolo hlásené zníženie BMD. U pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom, alebo stavudínom alebo zidovudínom, bola východisková priemerná hodnota Z-skóre BMD lumbálnej časti chrbtice –1,034 a -0,498, a východisková priemerná hodnota Z-skóre BMD celého tela bola -0,471 a -0,386, v uvedenom poradí. Priemerná hodnota zmeny v 48. týždni (koniec randomizovanej fázy) bola 0,032 a 0,087 Z-skóre BMD v lumbálnej časti chrbtice, a -0,184 a -0,027 Z-skóre BMD celého tela pre skupiny s tenofovir-dizoproxilom a stavudínom alebo zidovudínom, v uvedenom poradí. Priemerná hodnota rýchlosti prírastku kosti v lumbálnej časti chrbtice v 48. týždni bola podobná medzi skupinami s tenofovir-dizoproxilom a stavudínom alebo zidovudínom. Celkový prírastok kosti bol nižší v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom v porovnaní s liečebnou skupinom so stavudínom alebo zidovudínom. Signifikantná (> 4%) strata BMD v lumbálnej časti chrbtice v 48. týždni nastala u jedného jedinca liečeného tenofovir-dizoproxilom a nenastala u žiadneho jedinca liečeného stavudínom alebo zidovudínom. Z-skóre BMD sa znížilo o -0,012 pre lumbálnu časť chrbtice a o -0,338 pre celé telo u 64 jedincov, ktorí boli liečení tenofovir-dizoproxilom po dobu 96 týždňov. Z-skóre BMD nebolo upravované na telesnú výšku a hmotnosť.

V štúdii GS-US-104-0352, 8 z 89 pediatrických pacientov (9,0 %) vystavených tenofovir-dizoproxilu ukončili liečbu skúšaným liekom z dôvodu renálnych nežiaducich udalostí. Päť jedincov (5,6 %) malo laboratórne nálezy klinicky zhodné s proximálnou renálnou tubulopatiou, z toho 4 ukončili liečbu tenofovir-dizoproxilom (stredná hodnota expozície tenofovir-dizoproxilu 331 týždňov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Bioekvivalencia jednej filmom obalenej tablety emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu s jednou tvrdou kapsulou emtricitabínu 200 mg a jednou filmom obalenou tabletou tenofovir-dizoproxilu 245 mg sa stanovila po jednorazovom podaní zdravým jedincom nalačno. Po perorálnom podaní emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu zdravým jedincom sa emtricitabín a tenofovir-dizoproxil rýchlo absorbujú a tenofovir-dizoproxil sa konvertuje na tenofovir. Maximálne koncentrácie emtricitabínu a tenofoviru v sére sa pozorovali od 0,5 do 3,0 h od dávkovania nalačno. Podanie emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu s jedlom malo za následok oneskorenie v dosiahnutí maximálnych koncentrácií tenofoviru o približne trištvrte hodiny a zvýšení AUC a C_{max} tenofoviru o približne 35% resp. 15% pri podaní jedla s vysokým obsahom tuku alebo ľahkého jedla, v porovnaní s podaním nalačno. Aby sa optimalizovala absorpcia tenofoviru, odporúča sa, aby sa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. užíval s jedlom.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem emtricitabínu a tenofoviru približne 1,4 l/kg resp. 800 ml/kg. Po perorálnom podaní emtricitabínu alebo tenofovir-dizoproxilu sa emtricitabín a tenofovir distribuujú do celého tela. Väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* bola < 4% a nezávislá od koncentrácie pri rozmedzí 0,02 až 200 µg/ml. Proteínová väzba tenofoviru na plazmatické alebo sérové proteíny *in vitro* bola menej ako 0,7 resp. 7,2%, v rozmedzí koncentrácie tenofoviru 0,01 až 25 µg/ml.

Biotransformácia

Metabolizmus emtricitabínu je obmedzený. 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). *In vitro* štúdie preukázali, že ani tenofovir-dizoproxil, ani tenofovir nie sú substrátmi pre enzýmy CYP450. Ani emtricitabín a ani tenofovir neinhiboval *in vitro* metabolizmus lieku sprostredkovaný niektorou z hlavných ľudských CYP450 izoforiem, zúčastňujúcich sa biotransformácie lieku. Emtricitabín taktiež neinhiboval uridín-5'-difosfoglukuronyltransferázu, enzým zodpovedný za glukuronidáciu.

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.
Tenofovir sa primárne vylučuje obličkami, ako filtráciou tak aj aktívnym tubulárnym transportným systémom, pričom približne 70-80% nezmenenej dávky sa po intravenóznom podaní vylúči do moču. Zrejmý klírens tenofoviru bol v priemere približne 307 ml/min. Renálny klírens, ktorý je v nadbytku hodnoty glomerulárnej filtrácie sa odhaduje na približne 210 ml/min. To poukazuje na skutočnosť, že aktívna tubulárna sekrécia je dôležitou súčasťou eliminácie tenofoviru. Eliminačný polčas tenofoviru je po perorálnom podaní približne 12 až 18 hodín.

Starší pacienti

Farmakokinetické štúdie s emtricitabínom alebo tenofovirom (podávaným ako tenofovir dizoproxil) sa neuskutočnili na starších pacientoch (vo veku nad 65 rokov).

Pohlavie

Farmakokinetika emtricitabínu a tenofoviru u pacientov a pacientiek je podobná.

Etnikum

Pre emtricitabín sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku etnického pôvodu. Farmakokinetika tenofoviru (podávaným ako tenofovir dizoproxil) nebola špecificky študovaná na rôznych etnických skupinách.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické štúdie s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom sa neuskutočnili s deťmi a dospievajúcimi (vo veku do 18 rokov). Farmakokinetika tenofoviru v rovnovážnom stave sa hodnotila u 8 dospievajúcich pacientov infikovaných HIV-1 (vo veku 12 až < 18 rokov) s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg a u 23 detí vo veku 2 až < 12 rokov infikovaných HIV-1. Expozícia tenofoviru dosiahnutá u týchto pediatrických pacientov, ktorí dostávali perorálne denné dávky tenofovir-dizoproxilu 245 mg alebo 6,5 mg/kg telesnej hmotnosti tenofovir-dizoproxilu do maximálnej dávky 245 mg, bola podobná expozícii dosiahnutej u dospelých, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky tenofovir-dizoproxilu 245 mg. Farmakokinetické štúdie s tenofovir-dizoproxilom sa nevykonali s deťmi mladších ako 2 roky. Farmakokinetika emtricitabínu u dojčiat, detí a dospievajúcich (vo veku od 4 mesiacov do 18 rokov) bola vo všeobecnosti podobná tej, ktorá sa zistila u dospelých.

Porucha funkcie obličiek

Pre emtricitabín a tenofovir sú k dispozícii iba obmedzené farmakokinetické údaje po súbežnom podaní separátnych liekov alebo ako emtricitabín/tenofovir-dizoproxil u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Farmakokinetické parametre u HIV neinfikovaných jedincov s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie obličiek sa stanovili hlavne po jednorazovom podaní dávok emtricitabínu 200 mg alebo tenofovir-dizoproxilu 245 mg. Stupeň poruchy funkcie obličiek sa definoval podľa počiatočného klírensu kreatinínu (CrCl) (normálna renálna funkcia je pri CrCl > 80 ml/min; ľahkou poruchou funkcie pri CrCl = 50-79 ml/min; stredne ťažkou poruchou funkcie pri CrCl = 30-49 ml/min a ťažkou poruchou funkcie pri CrCl = 10-29 ml/min).

Priemerná (koeficient odchýlky v %) expozícia emtricitabínu sa zvýšila z 12 (25%) µg•h/ml u pacientov s normálnou renálnou funkciou na 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml resp. 34 (6%) µg•h/ml u jedincov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek. Priemerná (koeficient odchýlky v %) expozícia tenofoviru sa zvýšila z 2 185 (12%) ng•h/ml u jedincov s normálnou renálnou funkciou na 3 064 (30%) ng•h/ml, 6 009 (42%) ng•h/ml resp. 15 985 (45%) ng•h/ml u jedincov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Očakáva sa, že predĺžený dávkový interval emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu u pacientov infikovaných HIV–1 so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek má za následok vyšší vrchol plazmatických koncentrácií a nižšie hladiny C_{min} v porovnaní s pacientmi s normálnou renálnou funkciou. U jedincov v poslednej fáze renálneho ochorenia *(end-stage renal disease, ESRD)*, vyžadujúcich si hemodialýzu, sa expozícia lieku medzi dialýzou podstatne zvýšila počas 72 hodín na 53 (19%) µg•h/ml emtricitabínu a počas 48 hodín na 42 857 (29%) ng•h/ml tenofoviru.

Na vyhodnotenie bezpečnosti, antivírusovej aktivity a farmakokinetiky tenofovir-dizoproxilu v kombinácii s emtricitabínom sa uskutočnila malá klinická štúdia u HIV-infikovaných pacientov s poruchou funkcie obličiek. V podskupine pacientov s počiatočným klírensom kreatinínu medzi 50 a 60 ml/min, dostávajúcich dávku jedenkrát denne bola expozícia tenofoviru 2-4-násobne zvýšená a došlo k zhoršeniu činnosti obličiek.

Farmakokinetika emtricitabínu a tenofoviru (podávaným ako tenofovir dizoproxil) sa neštudovala u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek. Údaje potrebné na odporúčanie dávok nie sú k dispozícii (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika emtricitabín/tenofovir-dizoproxilu sa neštudovala u jedincov s poruchou funkcie pečene.

Farmakokinetika emtricitabínu sa neštudovala u HBV neinfikovaných jedincov s rozdielnymi stupňami hepatálnej insuficiencie. U HBV infikovaných jedincov bola farmakokinetika emtricitabínu vo všeobecnosti podobná tej u zdravých jedincov a HIV-infikovaných pacientov.

Jednorazová dávka 245 mg tenofovir-dizoproxilu bola podaná HIV neinfikovaným jedincom s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie pečene definovanými podľa Child-Pugh-Turcotteovej (CPT) klasifikácie. Farmakokinetika tenofoviru bola u jedincov s poruchou funkcie pečene v podstate nezmenená, čo naznačuje, že u týchto jedincov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Priemerné (koeficient odchýlky v %) hodnoty tenofoviru C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ boli u zdravých jedincov 223 (34,8%) ng/ml resp. 2 050 (50,8%) ng•h/ml, v porovnaní s 289 (46,0%) ng/ml a 2 310 (43,5%) ng•h/ml u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a 305 (24,8%) ng/ml a 2 740 (44,0%) ng•h/ml u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Emtricitabín: Predklinické údaje pre emtricitabín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Tenofovir-dizoproxil: Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti s tenofovir-dizoproxilom neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nálezy zo štúdií toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a opíc pri expozíciách vyšších alebo rovnakých ako sú klinické expozície a s možným významom pre klinické použitie zahŕňajú renálnu toxicitu a toxicitu voči kostiam a pokles koncentrácie sérových fosfátov. Toxicita voči kostiam sa diagnostikovala ako osteomalácia (opice) a redukovaná BMD (potkany a psy). Toxicita voči kostiam u mladých dospelých potkanov a psov sa vyskytla pri ≥ 5-násobných expozíciách u detí a dospievajúcich alebo dospelých pacientov. U mladých infikovaných opíc sa toxicita voči kostiam vyskytla pri veľmi vysokých expozíciách po subkutánnom

podaní dávky (≥ 40-násobok expozície u pacientov). Výsledky štúdií na potkanoch a opiciach poukázali na pokles intestinálnej absorpcie fosfátov s potenciálnou sekundárnou redukciou BMD súvisiaci s liečivom.

Štúdie genotoxicity preukázali pozitívne výsledky v *in vitro* skúške s myším lymfómom, nejednoznačné výsledky u jedného z kmeňov používaných v Amesovom teste a slabo pozitívne výsledky v teste neplánovanej syntézy DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) s primárnymi potkaními hepatocytmi. V *in vivo* skúške s myšími mikrojadrami kostnej drene boli však výsledky negatívne.

Perorálne štúdie karcinogenity na potkanoch a myšiach preukázali len nízku incidenciu duodenálnych tumorov u myší pri použití mimoriadne vysokej dávky. Výskyt týchto tumorov pravdepodobne nie je relevantný pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. V štúdii peri- a postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxil v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a hmotnosť mláďat.

Kombinácia emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu: V štúdiách genotoxicity a toxicity po opakovanom podávaní, trvajúcich jeden mesiac alebo kratšie, s použitím kombinácie týchto dvoch zložiek, nebola zistená žiadna exacerbácia toxikologických účinkov v porovnaní so štúdiami so separátnymi zložkami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
Hydrolyzát škrobu
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Stearyl-fumarát sodný
Kyselina stearová

Filmový obal
Hypromelóza 5 cP
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Indigokarmín, hlinitý lak (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaše: 2 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou a svetlom

HDPE fľaša
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre
OPA/Alu/PE+DES/ - hliníkové blistre.
Veľkosť balenia: 28 x 1 a 84 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaša
Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom odolným voči otvoreniu deťmi s integrovaným silikagélovým vysúšadlom.
Veľkosť balenia: 30 filmom obalených tabliet (1x30) a 90 filmom obalených tabliet (3x30).
Na trh nemusia 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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Blistre
28 x 1 filmom obalená tableta: EU/1/17/1182/001
84 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1182/003

Fľaša
30 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1182/002
90 (3 x 30) filmom obalených tabliet: EU/1/17/1182/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. apríla 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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 výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Vytlačená písomná informácia pre používateľa 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

VONKAJŠÍ OBAL/ pre blistre a fľašu

1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmom obalené tablety

emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (čo zodpovedá 300,7 mg tenofovir-dizoproxilsukcinátu, alebo 136 mg tenofoviru).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj monohydrát laktózy.
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

pre blistre:
28 x 1 filmom obalená tableta
84 filmom obalených tabliet

pre fľašu:
30 filmom obalených tabliet
90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

pre fľašu
Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaše: 2 mesiace.
Dátum otvorenia:_____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

pre blistre:
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

pre fľašu:
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

pre blistre:
28 x 1 filmom obalená tableta: EU/1/17/1182/001
84 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1182/003

pre fľašu:
30 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1182/002
90 (3 x 30) filmom obalených tabliet: EU/1/17/1182/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

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 BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (OPA/Alu/PE+DES–Alu FÓLIA) – pre blister neumožňujúci oddelenie jednotlivej dávky

1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmom obalené tablety

emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (OPA/Alu/PE+DES–Alu FÓLIA) – pre blister umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky

1. NÁZOV LIEKU

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

emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

NÁLEPKA NA FĽAŠU

1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmom obalené tablety

emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (čo zodpovedá 300,7 mg tenofovir-dizoproxilsukcinátu, alebo 136 mg tenofoviru).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj monohydrát laktózy.,
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaše: 2 mesiace.
Dátum otvorenia:_____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmom obalené tablety
emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

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

1. Čo je Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a na čo sa používa

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje dve liečivá, *emtricitabín* a *tenofovir-dizoproxil*. Obe tieto liečivá sú *antiretrovírusové* lieky, ktoré sa používajú na liečbu HIV infekcie. Emtricitabín je *nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy* a tenofovir je *nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy*. Obidve sú však všeobecne známe ako NRTI *(nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors)* a účinkujú vplyvom na normálnu činnosť enzýmu (reverznej transkriptázy), ktorý je nevyhnutný na samostatné rozmnožovanie vírusu.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa používa na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV–1) u dospelých**.
- **Používa sa aj na liečbu jnfekcie HIV u dospievajúcich vo veku od 12 do menej než 18 rokov, ktorých telesná hmotnosť je aspoň 35 kg** a ktorí už boli liečení inými typmi liekov na HIV, ale tie už nie sú účinné alebo spôsobili vedľajšie účinky.

  - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa má vždy používať v kombinácii s inými liekmi na liečbu infekcie HIV.
  - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa môže podávať namiesto emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu, ktoré sa v rovnakých dávkach používajú samostatne.

Tento liek nelieči HIV infekciu. Počas užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa môžu naďalej rozvinúť infekcie alebo iné ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Neužívajte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. na liečbu HIV alebo na zníženie rizika nakazenia sa HIV ak ste alergický na emtricitabín, tenofovir, tenofovir-dizoproxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

→ Ak je to váš prípad, okamžite informujte svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia
Počas užívania Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. na liečbu HIV

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. môže ovplyvniť vaše obličky.** Váš lekár vám môže pred liečbou a počas liečby nariadiť krvné testy na meranie funkcie obličiek. Ak ste mali ochorenie obličiek alebo ak testy preukazovali problémy s obličkami, informujte o tom svojho lekára. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa nemá dávať dospievajúcim, ktorí už majú problémy s obličkami Ak máte problémy s obličkami, váš lekár vám môže odporučiť prestať užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., alebo, ak už máte HIV, užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. menej často. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa neodporúča, ak máte ťažké ochorenie obličiek alebo ste na dialýze.

- **Obráťte sa na svojho lekára, ak máte osteoporózu, máte v anamnéze zlomeninu kosti alebo máte problémy s kosťami.**

  Problémy s kosťami (prejavujúce sa ako pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť kostí a občas končiace zlomeninami) sa môžu vyskytnúť aj z dôvodu poškodenia buniek obličkových kanálikov (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*). Ak máte bolesť kostí alebo zlomeniny, informujte o tom svojho lekára.

  Tenofovir-dizoproxil môže tiež spôsobiť úbytok kostnej hmoty. Najvýraznejší úbytok kostí sa pozoroval v klinických štúdiách, v ktorých boli pacienti liečení na HIV tenofovir-dizoproxilom v kombinácii s posilneným inhibítorom proteáz.

  Účinky tenofovir-dizoproxilu na dlhodobé zdravie kostí a riziko zlomenín v budúcnosti u dospelých a pediatrických pacientov celkovo nie sú jasné.

- **Informujte svojho lekára, ak máte v anamnéze ochorenie pečene vrátane hepatitídy.** U pacientov infikovaných HIV, ktorí majú tiež ochorenie pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C a ktorí sú liečení antiretrovirotikami, je vyššie riziko vážnych a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Ak máte hepatitídu B alebo C, váš lekár starostlivo zváži pre vás najlepší liečebný režim.

- **Poznajte svoj stav infekcie vírusom hepatitídy B (HBV)**, a to pred užívaním Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d.. Ak máte hepatitídu B, problémy s pečeňou sa u vás môžu zhoršiť po tom, ako prestanete užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., či už máte aj HIV alebo nie. Je dôležité neprestať užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bez toho, aby ste sa porozprávali so svojím lekárom: pozri časť 3, *Neprestávajte užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..*

- **Informujte svojho lekára, ak ste starší ako 65 rokov.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa neštudoval u pacientov starších ako 65 rokov.

- **Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak neznášate laktózu** (pozri Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje laktózu ďalej v tejto časti).

Deti a dospievajúci
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov.

Iné lieky a Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
Neužívajte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., ak už užívate iné lieky, ktoré obsahujú zložky Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. (emtricitabín a tenofovir-dizoproxil), alebo akékoľvek iné antivírusové lieky, ktoré obsahujú tenofovir-alafenamid, lamivudín alebo adefovir dipivoxil.

Užívanie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s inými liekmi, ktoré môžu poškodiť vaše obličky: je osobitne dôležité povedať svojmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, vrátane

- aminoglykozidy (proti bakteriálnej infekcii)
- amfotericín B (proti hubovej infekcii)
- foskarnet (proti vírusovej infekcii)
- ganciklovir (proti vírusovej infekcii)
- pentamidín (proti infekciám)
- vankomycín (proti bakteriálnej infekcii)
- interleukín-2 (na liečbu rakoviny)
- cidofovir (proti vírusovej infekcii)
- nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, na úľavu od bolesti kostí alebo svalov)

Ak na liečbu HIV užívate iné antivírusové lieky označované ako inhibítor proteázy, váš lekár môže objednať krvné testy, aby detailne sledoval funkciu obličiek.

Tiež je dôležité informovať svojho lekára, ak užívate ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir na liečbu infekcie hepatitídy C.

Užívanie Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. s inými liekmi obsahujúcimi didanozín (proti HIV infekcii): Užívanie Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. s inými antivírusovými liekmi, ktoré obsahujú didanozín môže zvýšiť hladiny didanozínu v krvi a znížiť počet CD4 buniek. Pri súbežnom užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-dizoproxil a didanozín sa v zriedkavých prípadoch pozoroval zápal pankreasu a laktátová acidóza (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi), ktorá je niekedy smrteľná. Váš lekár starostlivo zváži, či vás bude liečiť kombináciou tenofoviru a didanozínu.

→ Ak teraz užívate ktorékoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**. Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a jedlo a nápoje
- Pokiaľ je to možné, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. má byť užívaný s jedlom.

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 ste Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

- **Počas liečby Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. nedojčite,** pretože liečivá v tomto lieku prechádzajú do materského mlieka.

- Dojčenie sa neodporúča u žien s 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 disoproxil Krka d.d. môže spôsobiť závraty. Ak máte počas užívania Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. pocit závratu, **neveďte vozidlo** a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje laktózu
Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje sodík

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

3. Ako užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- **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 Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d. je:
- **Dospelí:** každý deň jedna tableta, kde je to možné, s jedlom.

- **Dospievajúci vo veku 12 až menej ako 18 rokov, ktorých telesná hmotnosť je aspoň 35 kg:** každý deň jedna tableta, pokiaľ je to možné, s jedlom.

Ak máte ťažkosti s prehĺtaním, môžete použiť hrot lyžičky na rozdrvenie tablety. Potom zmiešajte prášok v približne 100 ml (polovica pohára) vody, pomarančovej šťavy alebo hroznovej šťavy a okamžite vypite.

- **Užite vždy dávku, ktorú odporučil váš lekár.** To zaistí, že váš liek je plne účinný a že sa obmedzí riziko vývoja rezistencie voči liečbe. Nemeňte dávkovanie pokiaľ tak nenariadi váš lekár.

- Lekár vám bude predpisovať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s inými antiretrovírusovými liekmi. Údaje, týkajúce sa pokynov o užívaní ďalších antiretrovirotík si prezrite v príslušnej písomnej informácii pre používateľa.

Obráťte sa na svojho lekára, ak máte ďalšie otázky o tom, ako sa vyhnúť nákaze HIV alebo zabrániť rozšíreniu infekcie HIV na iných ľudí.

Ak užijete viac Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d., ako máte
Ak ste náhodne užili viac ako odporúčanú dávku Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d., spojte sa so svojím lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie popísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d..

- **Ak si to všimnete do 12 hodín** od času, kedy zvyčajne užívate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., užite ju čo najskôr a najlepšie s jedlom. Potom užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.
- **Ak si to všimnete 12 alebo viac hodín po** čase, kedy zvyčajne užívate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., neužívajte vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku, najlepšie s jedlom, v čase, keď ju zvyčajne užívate.

Ak ste vracali menej ako 1 hodinu po užití Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d., užite ďalšiu tabletu. Ak ste vracali viac ako 1 hodinu po užití Emtricitabinu/Tenofovir disoproxilu Krka d.d., nemusíte užiť ďalšiu tabletu.

Ak prestanete užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Ak prestanete tablety užívať, môže to znížiť účinnosť liečby proti HIV, ktorú vám odporučil váš lekár.

→ **Neprestávajte užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bez konzultácie so svojím lekárom.**
- **Ak máte hepatitídu B** je obzvlášť dôležité neukončiť liečbu Emtricitabinom/Tenofovir disoproxilom Krka d.d. bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Krvné testy

môžete požadovať niekoľko mesiacov po ukončení liečby. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou pečene sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože to môže u niektorých pacientov viesť k zhoršeniu hepatitídy, ktoré môže ohroziť život.

→ **Informujte okamžite svojho lekára** 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:

- **Laktátová acidóza** (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi) je zriedkavý vedľajší účinok, ktorý však môže potenciálne ohroziť život. Laktátová acidóza sa vyskytuje častejšie u žien, najmä ak majú nadváhu, a u ľudí s ochorením pečene. Nasledovné prejavy môžu byť príznakmi laktátovej acidózy:
  - hlboké rýchle dýchanie
  - ospalosť
  - pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie
  - bolesť brucha

  → **Ak sa domnievate, že máte laktátovú acidózu, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.**

- **Akékoľvek známky zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a oportúnnymi infekciami (infekciami, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným systémom) v anamnéze, sa môžu krátko po začatí liečby proti HIV vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že sa tieto príznaky vyskytujú z dôvodu zlepšenia imunitnej reakcie tela. Tá telu umožňuje bojovať proti infekciám, ktoré v ňom mohli byť prítomné bez zjavných príznakov.

- **Poruchy imunitného systému**, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo, sa môžu vyskytnúť aj po tom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV. Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Sledujte všetky príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú:
  - svalová slabosť
  - slabosť začínajúca v rukách a na chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu
  - palpitácie (búšenie srdca), tremor (tras) alebo hyperaktivita (nadmerná aktivita)

  → **Ak spozorujete akékoľvek príznaky zápalu alebo infekcie, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc.**

Možné vedľajšie účinky:
Veľmi časté vedľajšie účinky
(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- hnačka, vracanie, pocit na vracanie (nevoľnosť)
- závraty, bolesť hlavy
- vyrážky
- pocit slabosti

Testy tiež môžu ukázať:

- poklesy hladiny fosfátov v krvi
- zvýšená kreatínkináza

Časté vedľajšie účinky
(môžu postihovať menej ako 1 zo 10 osôb)

- bolesť, bolesť brucha
- ťažkosti so spánkom, abnormálne sny
- problémy s trávením, vyúsťujúce do ťažkostí po jedle, nadúvanie, vetry
- vyrážky (vrátane červených škvŕn alebo vriedkov niekedy s pľuzgiermi a opuchmi na koži), ktoré môžu byť alergickými reakciami, svrbenie, zmeny sfarbenia kože vrátane škvrnitého stmavnutia kože
- iné alergické reakcie, ako sú sipenie, opuchy alebo pocit závratov
- úbytok kostnej hmoty

Testy tiež môžu ukázať:
- nízky počet bielych krviniek (znížením počtu bielych krviniek sa môžete stať viac náchylnými k infekciám)
- zvýšené triglyceridy (mastné kyseliny), žlč alebo cukor v krvi
- problémy s pečeňou a pankreasom

Menej časté vedľajšie účinky
(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- bolesť v bruchu spôsobená zápalom pankreasu
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- anémia (nízky počet červených krviniek)
- rozpad svalového tkaniva, bolesť alebo slabosť svalov, ktoré sa môžu vyskytnúť z dôvodu poškodenia buniek obličkových kanálikov

Testy tiež môžu ukázať:
- pokles hladiny draslíka v krvi
- zvýšený kreatinín v krvi
- zmeny v moči

Zriedkavé vedľajšie účinky
(môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)
- laktátová acidóza (pozri Možné závažné vedľajšie účinky)
- vysoký obsah tuku v pečeni
- žltá koža alebo oči, svrbenie alebo bolesť v bruchu spôsobené zápalom pečene
- zápal obličiek, vylučovanie veľkého množstva moču a pocit smädu, zlyhanie obličiek, poškodenie buniek obličkových kanálikov
- mäknutie kostí (spojené s bolesťou kostí a niekedy končiace zlomeninami)
- bolesť chrbta spôsobená problémami s obličkami

S poškodením buniek obličkových kanálikov môže byť spojený rozpad svalového tkaniva, mäknutie kostí (spojené s bolesťou kostí a niekedy končiace zlomeninami), bolesť svalov, slabosť svalov a pokles hladiny draslíka alebo fosfátu v krvi.

→ **Ak spozorujte niektoré z vedľajších účinkov uvedených vyššie alebo ak sa ktorékoľvek z vedľajších účinkov zmenia na závažné**, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Častosť výskytu nasledovných vedľajších účinkov nie je známa.
- **Problémy s kosťami.** U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanými antiretrovírusovými liekmi, ako je emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov rozvoja tohto ochorenia môžu byť užívanie tohto typu lieku dlhodobo, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha. Prejavmi osteonekrózy sú:
  - stuhnutosť kĺbov
  - bolesť kĺbov (hlavne bedrá, kolená a ramená)
  - ťažkosti pri pohybe

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

Počas liečby HIV môže nastať zvýšenie telesnej hmotnosti a hladiny lipidov a glukózy v krvi. To je čiastočne spojené s obnovou zdravia a životného štýlu a v prípade lipidov v krvi niekedy s HIV liekmi samotnými. Váš lekár bude tieto zmeny kontrolovať.

Ďalšie účinky u detí
- U detí, ktoré dostávali emtricitabín, sa veľmi často vyskytovali zmeny zafarbenia kože vrátane
  - stmavnutia kože vo forme fľakov
- U detí bol často nízky počet červených krviniek (anémia).
  - to u detí môže spôsobiť únavu alebo dýchavicu

→ **Ak si niektorý z uvedených príznakov všimnete, povedzte to vášmu lekárovi.**

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 disoproxil Krka d.d.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blistre
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

Fľaša
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaše: 2 mesiace.

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 disoproxil Krka d.d. obsahuje
- Liečivá sú emtricitabín a tenofovir-dizoproxil.
  Každá tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (čo zodpovedá 300,7 mg tenofovir-dizoproxilsukcinátu alebo 136 mg tenofoviru).
- Ďalšie zložky sú:

  Jadro tablety: hydrolyzát škrobu, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, stearyl-fumarát sodný, kyselina stearová.
  Obalová vrstva: hypromelóza 5 cP, oxid titaničitý (E171), makrogol, indigokarmín, hlinitý lak (E132). Pozri časť 2 „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje laktózu, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. obsahuje sodík".

Ako vyzerá Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a obsah balenia
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmom obalené tablety (tablety) sú modré oválne bikonvexné tablety s rozmermi 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je dostupný v papierových škatuľkách s 28 x 1 a 84 filmom obalenými tabletami v blistroch.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. je dostupný aj vo fľaši s 30 tabletami s plastovým uzáverom odolným voči otvoreniu deťmi s integrovaným silikagélovým vysúšadlom, ktorý pomáha chrániť tablety.
K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: škatule s 1 fľašou po 30 filmom obalených tabliet a 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

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

Island
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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