

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (ako maleát).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 93,6 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Bledozelená, bikonvexná filmom obalená tableta, kapsulovitého tvaru s rozmermi 19,80 mm x 9,00 mm s označením „M“ na jednej strane tablety a „ETD“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba infekcie HIV-1:

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

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

Preexpozičná profylaxia (PrEP):

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan je v kombinácii s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami indikovaný na preexpozičnú profylaxiu na zníženie rizika pohlavné získanej infekcie HIV-1 u dospelých a dospievajúcich s vysokým rizikom (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan má začať lekár so skúsenosťami s liečbou HIV infekcie.

Dávkovanie

Liečba HIV u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, s hmotnosťou minimálne 35 kg:
Jedna tableta jedenkrát denne.

Prevencia HIV u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s hmotnosťou minimálne 35 kg: jedna tableta jedenkrát denne.

Ak je nevyhnutné vysadiť alebo modifikovať dávku jednej zo zložiek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 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 emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu oneskorí do 12 hodín od zvyčajného času užívania, emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa má užiť čo najskôr a má sa ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa dávka emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, má sa užiť ďalšia tabletka. Ak sa vyskytne vracanie po viac ako 1 hodine od užitia Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, nemusí sa užiť druhá dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Starší: 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

Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa má u jedincov s klírensom kreatinínu (CrCl) $< 80 \text{ ml/min}$ 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	Preexpozičná profylaxia
Ľahká porucha funkcie obličiek ($\text{CrCl} 50-80 \text{ ml/min}$)	Obmedzené údaje z klinických štúdií podporujú podávanie jedenkrát denne (pozri časť 4.4).	Obmedzené údaje z klinických štúdií podporujú podávanie jedenkrát denne u jedincov, ktorí nie sú infikovaní HIV-1 s $\text{CrCl} 60-80 \text{ ml/min}$. Použitie sa neodporúča u jedincov, ktorí nie sú infikovaní HIV-1 s $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$, keďže sa použitie v tejto populácii neskúmalo (pozri časti 4.4 a 5.2).
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek ($\text{CrCl} 30-49 \text{ ml/min}$)	Na základe modelov farmakokinetickejch údajov jednorazovej dávky pre emtricitabín a tenofovir-dizoproxil u jedincov, ktorí nie sú infikovaní HIV s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie obličiek sa odporúča podávanie emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu každých 48 hodín (pozri časť 4.4).	Použitie sa v tejto populácii neodporúča.
Ťažká porucha funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) a hemodialyzovaní pacienti	Neodporúča sa, pretože kombinovanou tabletou sa nemôžu dosiahnuť zodpovedajúce redukcie dávky.	Použitie v tejto populácii sa neodporúča.

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 Mylan užíva s jedlom.

Filmom obalená 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.

Použitie na preexpozičnú profylaxiu u jedincov s neznámym alebo pozitívnym stavom HIV-1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s HIV-1 obsahujúcou mutáciu

Pacienti s HIV-1 obsahujúcou mutáciu K65R, ktorí sa už predtým liečili antiretrovirotikami sa majú užívaniu emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu vyhnúť (pozri časť 5.1).

Celková stratégia prevencie infekcie HIV-1

Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil nie je vždy účinný pri prevencii získavania HIV-1. Čas nástupu ochrany po začatí užívania emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu nie je známy.

Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa má užívať na preexpozičnú profylaxiu len ako súčasť celkovej stratégie prevencie infekcie HIV-1 vrátane používania ďalších preventívnych opatrení proti HIV-1 (napr. dôsledné a správne používanie kondómov, znalosť stavu HIV-1, pravidelné testovanie iných pohlavné prenosných infekcií).

Riziko rezistencie pri nezistenej infekcii HIV-1

Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa má používať na zníženie rizika získania HIV-1 len u jedincov, u ktorých je potvrdené, že sú HIV negatívni (pozri časť 4.3). Počas užívania emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu na preexpozičnú profylaxiu sa má v pravidelných intervaloch opäťovne overovať HIV-negatívny stav jedincov (napr. minimálne každé 3 mesiace) pomocou kombinovaného testu antigén-protilátka.

Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil samotný nepredstavuje kompletný režim liečby HIV-1 a u jedincov s nezistenou infekciou HIV-1, ktorí užívajú len emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, sa objavili HIV mutácie spojené s rezistenciou.

Ak sú prítomné klinické príznaky zhodné s akútnou vírusovou infekciou a existuje podozrenie na nedávnu expozíciu HIV-1, použitie emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu sa má oddialiť o minimálne jeden mesiac a pred začatím užívania emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu na preexpozičnú profylaxiu sa má opäťovne overiť stav HIV-1.

Význam adherencie

Účinnosť emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu v znižovaní rizika získavania HIV-1 má vysokú koreláciu s adherenciou, čo potvrdili merateľné hladiny liečiva v krvi (pozri časť 5.1). Jedinci

neinfikovaní HIV-1 majú byť v pravidelných intervaloch poučení o potrebe striktného dodržiavania odporúčanej dennej schémy podávania emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu.

Pacienti infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov infikovaných HIV-1 s chronickou hepatítidou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrtel'ných 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.

Bezpečnosť a účinnosť emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu pri preexpozičnej profylaxii u pacientov s HBV alebo HCV infekciou neboli stanovené.

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

Ukončenie liečby emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom u pacientov infikovaných HBV sa môže spájať so závažnými akútymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti infikovaní HBV, u ktorých sa ukončí liečba emtricitabímom/tenofovir-dizoproxilom, sa musia dôkladne sledovať na základe klinických a laboratórnych vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Ak je to vhodné, môže sa začať opäťovná liečba hepatitídy B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa ukončenie liečby neodporúča, pretože poliečebná exacerbácia hepatitídy môže viesť k dekompenzácií 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 emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu (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 u dospelých

Účinky na obličky

Emtricitabín a tenofovir sa primárne vyučujú 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan alebo pri použití na preexpozičnú profylaxiu 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 $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) alebo klírens kreatinínu poklesne u niektorého pacienta užívajúceho emtricitabín/tenofovir-dizoproxil na $< 50 \text{ ml/min}$, do jedného týždňa sa má opäťovne 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 $< 50 \text{ ml/min}$ alebo so znížením sérových fosfátov na $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$) sa má zvážiť prerušenie liečby emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom. Prerušenie liečby emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom 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 $< 80 \text{ ml/min}$) iba vo veľmi obmedzenom rozsahu. Úpravy dávkovacieho intervalu sa odporúčajú pacientov infikovaných HIV-1 s klírensom kreatinínu $30\text{-}49 \text{ ml/min}$ (pozri časť 4.2). Obmedzené údaje z klinických štúdií naznačujú, že predĺžený dávkovací interval nie je optimálny a môže viest' k zvýšenej toxicite a možnej neadekvátej odpovedi. Okrem toho, v jednej malej klinickej štúdie 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 tenofovíru $2\text{-}4$ -násobne vyššia a došlo u nich k zhoršeniu funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Preto je u pacientov s klírensom kreatinínu $< 60 \text{ ml/min}$ pri používaní emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu potrebné dôkladné vyhodnotenie prínosu a rizika a musí sa dôkladne sledovať ich renálna funkcia. Okrem toho sa má u pacientov dostávajúcich emtricitabín/tenofovir-dizoproxil v predĺženom dávkovacom intervale dôkladne sledovať klinická odpoveď na liečbu. Použitie emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$) a u pacientov, u ktorých sa vyžaduje hemodialýza, pretože kombinovanou tabletou sa nemôžu dosiahnuť zodpovedajúce zníženia dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Manažment obličiek u PrEP

Emtricitabín/Tenofovir-dizoproxil neboli skúmaný u jedincov neinfikovaných HIV-1 s klírensom kreatinínu $< 60 \text{ ml/min}$ a jeho použitie sa preto v tejto populácii neodporúča. Ak sú sérové fosfáty $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) alebo klírens kreatinínu poklesne u niektorého jedinca užívajúceho emtricitabín/tenofovir-dizoproxil na preexpozičnú profylaxiu na $< 60 \text{ ml/min}$, do jedného týždňa sa má prehodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). U jedincov s klírensom kreatinínu zníženým na $< 60 \text{ ml/min}$ alebo so znížením sérových fosfátov na $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$), sa má zvážiť prerušenie užívania emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu. Prerušenie užívania emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistí žiadna iná príčina.

Účinky na kosti

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

Tenofovir-dizoproxil tiež môže spôsobiť zníženie hustoty minerálov v kostiach (bone mineral density, BMD).

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

Liečba infekcie HIV-1:

V 144-týždňovej kontrolovanej klinickej štúdie (GS-99-903), ktorá porovnávala tenofovir-dizoproxil so stavudínom v kombinácii s lamivudínom a efavirenzom u predtým neliečených pacientov antiretrovirotikami, sa v oboch liečených skupinách pozoroval malý pokles BMD v bedrových kostiach a kostiach chrbtice. Pokles BMD chrbtice a zmeny kostných biomarkerov oproti východiskovým hladinám boli v 144. týždni významne väčšie v skupine liečenej tenofovir-dizoproxilom. Pokles BMD bedrových kostí bol významne väčší v tejto skupine do 96. týždňa. Počas 144 týždňov tejto štúdie sa však riziko fraktúr nezvýšilo ani sa neprekázali klinicky relevantné abnormality kostí.

V iných štúdiach (prospektívnych a prierezových) sa najvýraznejšie poklesy BMD pozorovali u pacientov liečených tenofovir-dizoproxilom v rámci režimu liečby obsahujúceho inhibítora proteázy so zosilneným účinkom. Súhranne, 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, ktorí majú vysoké riziko zlomenín, sa majú zvážiť alternatívne režimy liečby.

Preexpozičná profylaxia

V klinických štúdiach s jedincami neinfikovanými HIV-1 sa pozorovali malé poklesy BMD. V štúdiu so 498 mužmi boli priemerné zmeny v porovnaní s východiskovými hladinami od -0,4 % do -1,0 % v bedrových kostiach, chrbtici, krčku femuru a trochantere u mužov, ktorí dostávali denne emtricitabín/tenofovir-dizoproxil na profylaxiu (n = 247) oproti placebo (n = 251).

Účinky na obličky a kosti u pediatrickej populácie

Nie je úplne isté, aké sú dlhodobé účinky tenofovir-dizoproxilu na obličky a kosti počas liečby infekcie HIV-1 v pediatrickej populácii a dlhodobé účinky emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu na obličky a kosti pri používaní na preexpozičnú profylaxiu u neinfikovaných dospievajúcich (pozri časť 5.1). Navyše nie je možné plne potvrdiť reverzibilitu renálnej toxicity po ukončení liečby HIV-1 tenofovir-dizoproxilom alebo po ukončení preexpozičnej profylaxie emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu.

Pre každý jednotlivý prípad sa odporúča multidisciplinárny prístup pri zvážení pomeru prínosov a rizík používania emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu na liečbu infekcie HIV-1 alebo na preexpozičnú profylaxiu, pri rozhodovaní o vhodnom monitorovaní počas liečby (vrátane rozhodnutia o vysadení liečby) a pri posúdení potreby suplementácie.

Pri používaní emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu na preexpozičnú profylaxiu sa majú jedinci pri každej návštive prehodnocovať na potvrdenie toho, či u nich pretrváva vysoké riziko infekcie HIV-1. Riziko infekcie HIV-1 sa má zvážiť oproti možným účinkom na obličky a kosti pri dlhodobom používaní emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu.

Účinky na obličky

V klinickej štúdie GS-US-104-0352 boli hlásené nežiaduce účinky zhodné s proximálnou renálou 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 začatím liečby HIV-1 alebo preexpozičnou profylaxiou pomocou emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu a má sa sledovať počas používania rovnako ako u dospelých (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 emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, majú sa renálne funkcie opäťovne 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 podозrenie na abnormality obličiek alebo sú zistené abnormality, je potrebné dohodnúť si konzultáciu s nefrológom

pre zváženie prerušenia používania emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu. Prerušenie používania emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu treba zvážiť aj v prípade progresívneho zniženia 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 emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu sa neodporúča u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil 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 liečby emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom.

Účinky na kosti

Používanie tenofovir-dizoproxil 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 počas používania emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu u akéhokoľvek pediatrického pacienta zistené kostné abnormality 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. Pokial' ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kym 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 etiологии, 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 emtricitabín/tenofovir-dizoproxil alebo akúkoľvek inú antiretrovirusovú 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, ľažkej 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 bolest kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ľažkosti s pohybom.

Súbežné podávanie iných liekov

Používaniu emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu sa treba vyhnúť pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxickej 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 nesteroidových antiflogistík (NSAID) hlásili prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa emtricitabín/tenofovir-dizoproxil podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátnie sledovať renálna funkcia.

U pacientov infikovaných HIV-1 dostávajúcich tenofovir-dizoproxil v kombinácii s inhibítormi 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 inhibítormi proteázy so zosilneným účinkom dôkladne vyhodnotiť.

Emtricitabín/tenofovir dizoproxil sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi emtricitabín, tenofovir-dizoproxil, tenofovir-alafenamid a inými cytidínovými analógmi, ako je lamivudín (pozri časť 4.5). Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa nesmie podávať súbežne s adefovir-dipivoxilom.

Použitie s ledipasvirom a sofosbuvirovom, sofosbuvirovom a velpatasvirom alebo sofosbuvirovom, velpatasvirom a voxilaprevirovom

Bolo preukázané, že súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu s ledipasvirom/sofosbuvirovom, sofosbuvirov/velpatasvirom alebo sofosbuvirov/velpatasvirom/voxilaprevirov zvyšuje plazmatické koncentrácie tenofovíru, 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/sofosbuvirovom, sofosbuvirov/velpatasvirom alebo sofosbuvirov/velpatasvirom/voxilaprevirov 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 súbežne alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir s tenofovir-dizoproxilom a inhibítorm HIV proteázy so zosilneným účinkom majú byť sledovaní z dôvodu nežiaducích 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

Ked' 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 emtricitabín/tenofovir-dizoproxil podáva s tretím nukleozidovým analógom.

Starší

Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil 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 emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu starším ľuďom postupovať opatrne.

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Pretože emtricitabín/tenofovir-dizoproxil tablety s fixnou kombináciou dávky obsahujú emtricitabín a tenofovir-dizoproxil, akékoľvek interakcie, ktoré boli zistené u týchto liečiv samostatne, sa môžu vyskytnúť s touto kombináciou s fixnou dávkou. Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

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

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

Súbežné užívanie sa neodporúča

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

Didanozín: súbežné podávanie emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu 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 emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu s liekmi znižujúcimi renálnu funkciu alebo konkurujúcimi v aktívnej tubulárnej sekrécii (napr. cidofovirov) zvýšiť sérové koncentrácie emtricitabínu, tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov.

Treba sa vyhnúť použitiu emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxickej liekov. Niektoré príklady zahŕňajú aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycin, cidofovirov alebo interleukín-2, avšak nie sú obmedzené len na tieto lieky (pozri časť 4.4).

Iné interakcie

Interakcie medzi emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom alebo jej jednotlivými zložkami a inými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke 2 (nárást 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 emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom alebo jej jednotlivými zložkami 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)	Odporučania týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
ANTIINFECTÍVA		
Antiretrovirotiká		
Proteázové inhibítory		
atazanavír/ritonavír/tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	atazanavír: 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 tenofovirovi môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirovom, vrátane poškodenia obličiek Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
atazanavír/ritonavír/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
darunavír/ritonavír/tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	darunavír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávok. Zvýšené vystavenie sa tenofovirovi môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirovom, vrátane poškodenia obličiek Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
darunavír/ritonavír/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
lopinavír/ritonavír/tenofovir-dizoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	lopinavír/ritonavír: 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 tenofovirovi môže zosilňovať nežiaduce účinky súvisiace s tenofovirovom, vrátane poškodenia obličiek Renálna funkcia sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
lopinavír/ritonavír/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	
NRTIs		
didanozín/tenofovir-dizoproxil	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu má za následok 40-60%-né zvýšenie systémového vystavenia sa didanozínu.	Súbežné podávanie emtricitabínu/tenofovir disoproxilu a didanozínu sa neodporúča (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 emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
didanozín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Zvýšené systémové vystavenie sa didanozínu môže zvýšiť nežiaduce reakcie súvisiace s didanozínom. Zriedkavo boli hlásené prípady pankreatítidy a laktátovej acidózy, ktoré boli niekedy smrteľné. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxielu a didanozínu v dávke 400 mg denne bolo spojené so značným poklesom 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 bola spojená s hláseniami vysokej miery virologického zlyhania vo viacerých testovaných kombináciách na liečbu infekcie HIV-1.
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 emtricitabín/tenofovir-dizoproxil 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.
ANTIINFECTÍVA		
Antivírusové látky proti vírusu hepatitídy B (HBV)		
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 emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa nesmú podávať súbežne (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 emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
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	<p>ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 to ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 to ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 to ↑ 150)</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 až ↑ 49)</p> <p>atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 až ↑ 84)</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 až ↑ 64)</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 až ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 až ↑ 57)</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, ledipasviру/sofosbuviru a atazanaviru/ritonaviru môže zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití s ledipasvirom/sofosbuvirovom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistatom).</p> <p>Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek, ak iné alternatívy nie sú k dispozícii (pozri časť 4.4).</p>

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporučania týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
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} : ↔ 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)	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, ledipasviru/sofosbuviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití s ledipasvirom/sofosbuvirovom 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).

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 emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
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 reakcie 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 : 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)	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce reakcie 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 emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>dolutegravir AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 až ↑ 71) Cmax: ↑ 61 % (↑ 51 až ↑ 72) Cmin: ↑ 115 % (↑ 105 až ↑ 126)</p>	<p>Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofovиру môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).</p>

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 emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (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.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 37 až ↑ 49)</p> <p>velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 až ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 41 až ↑ 71) C_{min}: ↑ 301 % (↑ 257 až ↑ 350)</p> <p>atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % (↑ 20 až ↑ 61)</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % (↑ 15 až ↑ 44)</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (↑ 43 až ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (↑ 31 až ↑ 48)</p>	<p>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 sofosbuvirovom/velpatasvirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistátom).</p> <p>Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).</p>

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 emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (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.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 až ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46 až ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 až ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 až ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 až ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 až ↑ 59)</p>	<p>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 sofosbuvirovom/velpatasvirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistátom).</p> <p>Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).</p>

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 emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (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.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 až ↓ 22) C_{max}: ↓ 41 % (↓ 51 až ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 až ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 až ↑ 85)</p> <p>lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 až ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>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 sofosbuvirovom/velpatasvirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistátom).</p> <p>Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).</p>

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 emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (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: ↔ Cmax: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21 % (↓ 58 až ↑ 48) emtricitabín: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 až ↑ 45) Cmax: ↑ 46 % (↑ 39 až ↑ 54) Cmin: ↑ 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: ↔ Cmax: ↑ 38 % (↑ 14 až ↑ 67) GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 až ↓ 43) Cmax: ↓ 47 % (↓ 57 až ↓ 36) Cmin: ↓ 57 % (↓ 64 až ↓ 48) efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 až ↑ 94) Cmax: ↑ 77 % (↑ 53 až ↑ 104) Cmin: ↑ 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 emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (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.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: 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)</p>	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)	Odporučania týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (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.)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: neaplikovateľné</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: neaplikovateľné</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/velpatasvиру/voxilapreviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvirovom/velpatasvirom/voxilaprevirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistátom).</p> <p>Táto kombinácia sa má používať s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).</p>

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 emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (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: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 až ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 až ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 až ↑ 45) C _{min} : ↔	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
ribavirín/tenofovir-dizoproxil	ribavirín: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 až ↑ 32) Cmax: ↓ 5 % (↓ 11 až ↑ 1) Cmin: NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky ribavirínu.
Antivírusové látky proti vírusu herpes		
famciklovir/emtricitabín	famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 až ↓ 1) Cmax: ↓ 7 % (↓ 22 až ↑ 11) Cmin: NC emtricitabín: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 až ↓ 1) Cmax: ↓ 11 % (↓ 20 až ↑ 1) Cmin: NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky famciklovíru.
Antimykobakteriálne lieky		
rifampicín/tenofovir-dizoproxil	tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 až ↓ 8) Cmax: ↓ 16 % (↓ 22 až ↓ 10) Cmin: ↓ 15 % (↓ 12 až ↓ 9)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA		
norgestimát/etinylestradiol/tenofovir-dizoproxil	norgestimát: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 až ↑ 34) Cmax: ↓ 5 % (↓ 27 až ↑ 24) Cmin: NC etinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 až ↑ 0) Cmax: ↓ 6 % (↓ 13 až ↑ 0) Cmin: ↓ 2 % (↓ 9 až ↑ 6)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky norgestimátu/etinylestradiolu.

Liečivo podľa terapeutickej oblasti	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s 90 % intervalmi spoločalivosti, ak sú dostupné (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom (emtricitabín 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
IMUNOSUPRESÍVA		
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 ANALGETIKA		
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/sofosbuvirov. 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 emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu 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 tenofovíru u novorodencov/dojčiat. Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa preto 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 viest' vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viest' 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

Infekcia HIV-1: Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie 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.

Preexpozičná profylaxia: v dvoch randomizovaných placebom kontrolovaných štúdiach (iPrEx, Partners PrEP), v ktorých 2 830 dospelých neinfikovaných HIV-1 dostávalo emtricitabín/tenofovir-dizoproxil jedenkrát denne na preexpozičnú profylaxiu, neboli identifikované žiadne nové nežiaduce reakcie. Pacienti boli sledovaní s mediánom 71 týždňov a 87 týždňov, v uvedenom poradí.

Najčastejšou hlásenou nežiaducou reakciou v skupine s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom v štúdii iPrEx bola bolesť hlavy (1 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií a zo skúseností pacientov infikovaných HIV-1 po uvedení lieku na trh považované za prinajmenšom možno súvisiace s liečbou so zložkami emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) alebo zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Tabuľka 3: Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií spojených s jednotlivými zložkami emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu založený na skúsenostiach z klinických štúdií a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh

Frekvencia	Emtricitabín	Tenofovir-dizoproxil
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>		
Časté:	neutropénia	
Menej časté:	anémia ²	
<i>Poruchy imunitného systému:</i>		
Časté:	alergická reakcia	
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>		
Veľmi časté:		hypofosfatémia ¹
Časté:	hyperglykémia, hypertriglyceridémia	
Menej časté:		hypokaliémia ¹
Zriedkavé:		laktátová acidóza
<i>Psychické poruchy:</i>		
Časté:	nespavosť, abnormálne sny	
<i>Poruchy nervového systému:</i>		
Veľmi časté:	bolesť hlavy	závraty
Časté:	závraty	bolesť hlavy

Frekvencia	Emtricitabín	Tenofovir-dizoproxil
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>		
Veľmi časté:	hnačka, nevoľnosť ¹	hnačka, vracanie, nevoľnosť ¹
Časté:	zvýšená amyláza vrátane zvýšenej pankreatickej amylázy, zvýšená sérová lipáza, vracanie, bolest brucha, dyspepsia	bolest brucha, abdominálna distenzia, flatulencia
Menej časté:		pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>		
Časté:	zvýšená sérová aspartátaminotransferáza (AST) a/alebo zvýšená sérová alanínaminotransferáza (ALT), hyperbilirubinémia	zvýšené transaminázy
Zriedkavé:		steatóza pečene, hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>		
Veľmi časté:		vyrážky
Časté:	vezikulobulózne vyrážky, pustulárne vyrážky, makulopapulárne vyrážky, vyrážky, svrbenie, žihľavka, zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia) ²	
Menej časté:	angioedém ³	
Zriedkavé:		angioedém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>		
Veľmi časté:	zvýšená kreatíkináza	
Menej časté:		rabdomiolýza ¹ , svalová slabosť ¹
Zriedkavé:		osteomalácia (prejavuje sa ako bolest kostí a občas prispieva k zlomeninám) ^{1,3} , myopatia ¹
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>		
Menej časté:		zvýšený kreatinín, proteinúria, proximálna renálna tubulopatia vrátane Fanconiho syndrómu
Zriedkavé:		renálne zlyhanie (akútne a chronické), akútна tubulárna nekróza, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy) ³ , nefrogénny diabet insipidus
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>		
Veľmi časté:		astenia
Časté:	bolest, astenia	

¹ Táto nežiadуча reakcia sa môže vyskytnúť ako dôsledok proximálnej renálnej tubulopatie. Bez jej výskytu sa nepovažuje za kauzálnu spojený s tenofovir-dizoproxilom.

² Pri podaní emtricitabínu pediatrickým pacientom sa často vyskytovala anémia a veľmi často zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia).

³ Táto nežiaducha reakcia bola identifikovaná počas sledovania po uvedení lieku na trh, nepozorovala sa však v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiach s emtricitabínom zahrňujúcich dospelých pacientov alebo HIV štúdiach s emtricitabínom zahrňujúcich pediatrických pacientov, ani v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiach 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 štúdiach (n = 1 563) alebo tenofovir-dizoproxilu v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiach a rozšírenom programe dostupnosti (n = 7 319).

Opis vybraných nežiaducích reakcií

Porucha funkcie obličiek

Ked'že emtricitabín/tenofovir-dizoproxil 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 nefrotoxicke lieky) existuje zvýšené riziko výskytu neúplného obnovenia renálnej funkcie napriek vysadeniu tenofovir-dizoproxilu (pozri časť 4.4).

Laktátová acidóza

Prípady laktátovej acidózy boli hlásené pri podávaní tenofovir-dizoproxilu samotného alebo v kombinácii s inými antiretrovirotikami. Pacienti s predispozičnými faktormi, napríklad pacienti s dekompenzovanou cirhózou pečene alebo pacienti dostávajúci súbežné lieky, o ktorých sa vie, že vyvolávajú laktátovú acidózu, majú zvýšené riziko, že u nich počas liečby tenofovir-dizoproxilom dôjde k závažnej laktátovej acidóze vrátane smrti.

Metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej 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 skúsenostach z troch pediatrických štúdií (n = 169), v ktorých boli emtricitabínom v kombinácii s ďalším antiretroviroválnym 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 účinkov 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 antiretroviroválnym liekom po dobu 48 týždňov (pozri časť 5.1). Nežiaduce účinky 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 dospevajúcich 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 štúdiu 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 rýchlosťi glomerulárnej filtrácie (GFR) medzi 70

a 90 ml/min/1,73 m². 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 emtricitabín/tenofovir disoproxil, sa odporúča dôkladné sledovanie renálnej funkcie (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Neodporúča sa použitie emtricitabín/tenofovir-dizoproxilu 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 reakcií emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu u obmedzeného počtu HIV infikovaných pacientov v štúdiu 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 a 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 neprekážala.

Antivírusová *in vitro* aktivita

Pri kombinovaní emtricitabínu a tenofovíru *in vitro* sa pozorovala synergická antivírusová aktivita. Aditívne až synergické účinky sa pozorovali v kombinovaných štúdiach 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, tenofovíru a zidovudínu. K65R mutácia sa môže tiež selektovať abakavirom alebo didanozínom a má za následok redukovanú citlivosť voči týmto látкам a voči lamivudínu, emtricitabínu a tenofovíru. 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 abakavíru, emtricitabínu, lamivudínu a tenofovíru. 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.

In vivo - preexpozičná profylaxia: vzorky plazmy z 2 klinických štúdií, iPrEx a Partners PrEP, jedincov neinfikovaných HIV-1, boli analyzované na 4 varianty HIV-1 exprimujúce substitúcie aminokyselín (napr. K65R, K70E, M184V a M184I), ktoré potenciálne poskytujú rezistenciu na tenofovír alebo emtricitabín. V klinickej štúdii iPrEx neboli v čase sérokonverzie zistené u jedincov, ktorí sa infikovali HIV-1 po zaradení do štúdie, žiadne varianty HIV-1 exprimujúce K65R, K70E, M184V alebo M184I. U 3 z 10 jedincov, ktorí mali akútну infekciu HIV pri zaradení do štúdie, boli zistené mutácie M184I a M184V v HIV 2 z 2 jedincov v skupine s emtricitabínon/tenofovir-dizoproxilom a 1 z 8 jedincov v skupine s placebo.

V klinickej štúdii Partners PrEP neboli v čase sérokonverzie zistené u jedincov, ktorí sa nakazili HIV-1 počas štúdie, žiadne varianty HIV-1 exprimujúce K65R, K70E, M184V alebo M184I. U 2 zo 14 jedincov, ktorí mali akútну infekciu HIV pri zaradení do štúdie, bola zistená mutácia K65R (spojená s rezistenciou na emtricitabín) v HIV 1 z 5 jedincov v skupine s tenofovir-dizoproxilom 245 mg a mutácia M184V v HIV 1 z 3 jedincov v skupine s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom.

Klinické údaje

Liečba infekcie HIV-1: 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 log₁₀ kópií/ml) a počty CD4 buniek (233 a 241 buniek/mm³) 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/mm³ a +196 buniek/mm³.

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 log₁₀ redukcia resp. 4 až 5 log₁₀ redukcia) (pozri časť 4.4).

Preexpozičná profylaxia

V štúdii iPrEx (CO-US-104-0288) sa hodnotili emtricitabín/tenofovir-dizoproxil alebo placebo u 2 499 mužov neinfikovaných HIV (alebo transsexuálnych žien), ktorí mali pohlavný styk s mužmi a ktorí sa považovali za vysoko rizikových z dôvodu infekcie HIV. Jedinci boli sledovaní počas 4 237 osoborokov. Východiskové charakteristiky sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Populácia skúmaná v štúdii CO-US-104-0288 (iPrEx)

	placebo (n = 1 248)	emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (n = 1 251)
Vek (roky), priemer (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasa, N (%)		
černoch/afroameričan	97 (8)	117 (9)
beloch	208 (17)	223 (18)
miešanec/iný pôvod	878 (70)	849 (68)
Aziat	65 (5)	62 (5)
Etnický pôvod hispánec/latino, N (%)	906 (73)	900 (72)
Pohlavné rizikové faktory pri skríningu		
Počet partnerov v predchádzajúcich 12 týždňoch, priemer (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI v predchádzajúcich 12 týždňoch, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI s HIV+ partnerom (alebo s partnerom s neznámym stavom) v predchádzajúcich 6 mesiacoch, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Zapojený do transakčného sexu v posledných 6 mesiacoch, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partner so známou HIV+ v posledných 6 mesiacoch, N (%)	32 (3)	23 (2)
Séroreaktivita na syfilis, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infekcia vírusom herpes simplex typ 2 v sére, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Pozitívny nález leukocytov (esterázy) v moči, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = nechránený receptívny analny styk (unprotected receptive anal intercourse)

Výskyt HIV sérokonverzie celkovo a v podskupine hlásiacej nechránený receptívny analny styk sú znázornené v tabuľke 6. Účinnosť silne korelovala s adherenciou v hodnoteniach detekcie plazmy alebo medzibunkových hladín lieku v prípadovej kontrolnej štúdii (tabuľka 7).

Tabuľka 6: Účinnosť v štúdii CO-US-104-0288 (iPrEx)

	placebo	emtricitabín/tenofovir-dizoproxil	p-hodnota ^{a,b}
Analýza modifikovaného úmyslu liečiť (mITT)			
Sérokonverzie/N	83/1 217	48/1 224	0,002
Zníženie relatívneho rizika (95 % CI) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
URAI počas 12 týždňov pred skrínингom, analýza modifikovaného úmyslu liečiť (mITT)			
Sérokonverzie/N	72/753	34/732	0,0349
Zníženie relatívneho rizika (95 % CI) ^b	52 % (28 %, 68 %)		

^a P-hodnoty podľa log-rank testu. P-hodnoty pre URAI sa vzťahujú k nulovej hypotéze, že sa účinnosť líšila medzi vrstvami podskupiny (URAI, žiadny URAI).

^b Zníženie relatívneho rizika vypočítané pre mITT na základe incidentov sérokonverzie, t. j. výskytu po zaznamenaní východiskových hodnôt pri prvej návštive po liečbe (priči 1 mesiac po vydaní posledného skúšaného lieku).

Tabuľka 7: Účinnosť a adherencia v štúdii CO-US-104-0288 (iPrEx, analýza štrukturálne vyvážených prípadov a kontrol)

Kohorta	Liek zistený	Liek nezistený	Zníženie relatívneho rizika (2-stranný 95 % CI) ^a
jedinci HIV-pozitívni	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
jedinci HIV-negatívni s vyváženou kontrolou	63 (44 %)	81 (56 %)	—

^a Zníženie relatívneho rizika vypočítané na základe incidentov sérokonverzie (po zaznamenaní východiskových hodnôt) z dvojito zaslepeného obdobia liečby počas 8-týždňového sledovaného obdobia. Na vyhodnotenie detegovateľných hladín v plazme alebo intracelulárnych hladín tenofovir-dizoproxilu-DP boli použité len vzorky jedincov randomizovaných na emtricitabín/tenofovir-dizoproxil.

V klinickej štúdie Partners PrEP (CO-US-104-0380) sa hodnotili emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, tenofovir-dizoproxil 245 mg alebo placebo u 4 758 jedincov neinfikovaných HIV z Kene alebo Ugandy v sérovo nezhodných heterosexuálnych pároch. Jedinci boli sledovaní počas 7 830 osoborokov. Východiskové charakteristiky sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Populácia skúmaná v štúdii CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	placebo (n = 1 584)	tenofovir- dizoproxil 245 mg (n = 1 584)	emtricitabín/tenofovir- dizoproxil (n = 1 579)
Vek (roky), medián (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Pohlavie, N (%)			
Muž	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Žena	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Kľúčové charakteristiky párov, N (%) alebo medián (Q1, Q3)			
Zosobášený/á s partnerom v štúdii	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Počet rokov života s partnerom v štúdii	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Počet rokov znalosti nezhodného stavu	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

Výskyt HIV sérokonverzie je zobrazený v tabuľke 9. Výskyt HIV-1 sérokonverzie u mužov bol 0,24/100 osoborokov expozície emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu a výskyt HIV-1 sérokonverzie u žien bol 0,95/100 osoborokov expozície emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu. Účinnosť silne korelovala s adherenciou v hodnoteniach detekcie plazmy alebo intracelulárnych hladín lieku a bola vyššia u účastníkov podštúdie, ktorým bolo poskytnuté poradenstvo ohľadom aktívnej adherencie a je uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 9: Účinnosť v štúdii CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	placebo	tenofovir- dizoproxil 245 mg	emtricitabín/ tenofovir- dizoproxil
Sérokonverzie/N ^a	52/1 578	17/1 579	13/1 576
Výskyt na 100 osoborokov (95 % CI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Zníženie relatívneho rizika (95 % CI)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

^a Zníženie relatívneho rizika v mITT kohorte vypočítané na základe incidentov sérokonverzie (po zaznamenaní východiskových hodnôt). Porovnania aktívnych skupín v štúdiu sa vykonaloo proti placebo.

Tabuľka 10: Účinnosť a adherencia v štúdii CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Kvantifikácia skúšaného lieku	Počet so zisteným tenofovirom/vzorky celkom (%)		Odhad rizika pre HIV-1 ochranu: zistený verus nezistený tenofovir	
	Prípad	Kohorta	Zniženie relatívneho rizika (95% CI)	p-hodnota
Skupina s FTC/tenofovir-dizoproxilom ^a	3/12 (25 %)	375 / 465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Skupina s tenofovir-dizoproxilom ^a	6/17 (35 %)	363 / 437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
Podštúdia adherencie	Účastníci podštúdie adherencie^b		Zniženie relatívneho rizika (95% CI)	p-hodnota
	placebo	tenofovir-dizopropil (245 mg)+ emtricitabín/tenofovir-dizopropil		
Sérokonverzie/N ^b	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

^a „Prípad“ = HIV sérokonvertor; ‘kohorta’ = 100 náhodne vybraných jedincov z každej zo skupín s tenofovir-dizoproxilom 245 mg a s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom. Na vyhodnotenie detegovateľnej hladiny tenofoviru v plazme boli použité len „prípadové“ alebo „kohortné“ vzorky jedincov randomizovaných zo skupiny s tenofovir-dizoproxilom 245 mg alebo s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom.

^b U účastníkov podštúdie sa aktívne sledovala adherencia, napr. neohlásenými návštěvami doma a počítaním tablet, a poskytovalo sa im poradenstvo na zlepšenie dodržiavania užívania lieku.

Pediatrická populácia

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

Liečba infekcie HIV-1 v pediatrickej populácii

Neuskutočnili sa klinické štúdie s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom u pediatrickej populácie s infekciou HIV-1.

Klinická účinnosť a bezpečnosť emtricitabínu/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 placebo (n = 42) v kombinácii s optimalizovaným základným režimom po dobu 48 týždňov. Kvôli obmedzeniam štúdie neboli na základe plazmatických hladín HIV-1 RNA v 24. týždni preukázaný prínos tenofovir-dizoproxilu v porovnaní s placebo. 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 placebo, 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 placebo, v uvedenom poradí. Priemerná hodnota rýchlosť prírastku BMD bola nižšia v skupine s tenofovir-dizoproxilom v porovnaní so skupinou s placebo. Šesť dospievajúcich v skupine s tenofovir-dizoproxilom a jeden dospievajúci v skupine s placebo 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 stabilou 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, 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 rýchlosťi 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 skupinou 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 nežiaducích 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).

Preexpozičná profylaxia v pediatrickej populácii

Očakáva sa, že bezpečnosť a účinnosť emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu pri preexpozičnej profylaxii u dospievajúcich, ktorí dodržiavajú dennú dávku, je podobná ako u dospelých s rovnakým stupňom adherencie. Možné účinky na obličky a kosti pri dlhodobom používaní emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu na preexpozičnú profylaxiu u dospievajúcich nie sú jasné (pozri časť 4.4).

5.2 Farmakokineticke 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 tenofovira v sére sa pozorovali od 0,5 do 3,0 h od dávkowania nalačno. Podanie emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu s jedlom malo za následok oneskorenie v dosiahnutí maximálnych koncentrácií tenofovira o približne trištvrte hodiny a zvýšení AUC a C_{max} tenofovira o približne 35% resp. 15% pri podaní jedla s vysokým obsahom tuku alebo ľahkého jedla, v porovnaní s podaním nalačno. Aby sa optimalizovala absorpcia tenofovira, odporúča sa, aby sa emtricitabín/tenofovir-dizoproxil užívala s jedlom.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem emtricitabínu a tenofovíru približne 1,4 l/kg resp. 800 ml/kg. Po perorálnom podaní emtricitabínu alebo tenofovir-dizoproxilu sa emtricitabín a tenofovír 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 tenofovíru na plazmatické alebo sérové proteíny *in vitro* bola menej ako 0,7 resp. 7,2%, v rozmedzí koncentrácie tenofovíru 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 tenofovír nie sú substráti pre enzýmy CYP450. Ani emtricitabín a ani tenofovír neinhíboval *in vitro* metabolizmus lieku sprostredkovanej niektorou z hlavných ľudských CYP450 izoforiem, zúčastňujúcich sa biotransformácie lieku. Emtricitabín taktiež neinhíboval 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 znova získalo v moči vo forme troch metabolítov. Systémový klírens emtricitabínu je v priemere 307 ml/min. Eliminačný polčas emtricitabínu je po perorálnom podaní približne 10 hodín.

Tenofovír sa primárne vylučuje obličkami, ako filtračiou tak aj aktívnym tubulárnym transportným systémom, pričom približne 70-80% nezmenenej dávky sa po intravenóznom podaní vylúči do moču. Zrejmý klírens tenofovíru 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 sekrecia je dôležitou súčasťou eliminácie tenofovíru. Eliminačný polčas tenofovíru je po perorálnom podaní približne 12 až 18 hodín.

Starší

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

Pohlavie

Farmakokinetika emtricitabínu a tenofovíru u pacientov a pacientiek je podobná.

Etnikum

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetické štúdie s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom sa neuskutočnili s detmi a dospievajúcimi (vo veku do 18 rokov). Farmakokinetika tenofovíru 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 tenofovíru 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 dospelavajúcich (vo veku od 4 mesiacov do 18 rokov) bola vo všeobecnosti podobná tej, ktorá sa zistila u dospelých.

Očakáva sa, že farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovиру (podávaného ako tenofovir-dizoproxil) budú podobné u dospelavajúcich infikovaných HIV-1 a u neinfikovaných dospelavajúcich, a to na základe podobných expozícií emtricitabínu a tenofovuru u dospelavajúcich a dospelých infikovaných HIV-1 a podobných expozícií emtricitabínu a tenofovuru u dospelých infikovaných HIV-1 a u neinfikovaných dospelých.

Porucha funkcie obličiek

Pre emtricitabín a tenofovirov sú k dispozícii iba obmedzené farmakokinetické údaje po súbežnom podaní separátnych liekov alebo ako kombinácia fixnej dávky 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 $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$; ľahkou poruchou funkcie pri $\text{CrCl} = 50\text{-}79 \text{ ml/min}$; stredne ľažkou poruchou funkcie pri $\text{CrCl} = 30\text{-}49 \text{ ml/min}$ a ľažkou poruchou funkcie pri $\text{CrCl} = 10\text{-}29 \text{ ml/min}$).

Priemerná (koeficient odchýlky v %) expozícia emtricitabínu sa zvýšila z 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u pacientov s normálnou renálno funkciou na 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ resp. 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedincov s ľahkou, stredne ľažkou a ľažkou poruchou funkcie obličiek. Priemerná (koeficient odchýlky v %) expozícia tenofovirov sa zvýšila z 2 185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedincov s normálnou renálno funkciou na 3 064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6 009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ resp. 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u jedincov s ľahkou, stredne ľažkou a ľažkou poruchou funkcie obličiek.

Očakáva sa, že predĺžený dávkový interval emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu u pacientov infikovaných HIV-1 so stredne ľažkou poruchou funkcie obličiek má za následok vyšší vrchol plazmatických koncentrácií a nižšie hladiny C_{\min} v porovnaní s pacientmi s normálnou renálno 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%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabínu a počas 48 hodín na 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirov.

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 tenofovirov 2-4-násobne zvýšená a došlo k zhoršeniu činnosti obličiek.

Farmakokinetika emtricitabínu a tenofovirov (podávaného 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 emtricitabínu/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 Childovej-Pughovej-Turcotteovej (CPT) klasifikácie. Farmakokinetika tenofovirov 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 tenfoviroviu 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 ľažkou poruchou funkcie pečene a 305 (24,8%) ng/ml a 2 740 (44,0%) ng•h/ml u jedincov s ľažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Emtricitabín

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

Tenovir-dizoproxil

Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti s tenovir-dizoproxilom neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nálezy zo štúdií toxicity po opakovanej podávaní u potkanov, psov a opíc pri expoziciach 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 expoziciach u detí a dospievajúcich alebo dospelých pacientov. U mladých infikovaných opíc sa toxicita voči kostiam vyskytla pri veľmi vysokých expozíciach po subkutánnom podaní dávky (≥ 40 -násobok expozície u pacientov). Výsledky štúdií na potkanoch a opiciach poukázali na pokles intestinálnej absorpcie fosfátov s potenciálnou sekundárnu 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 myšimi 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 štúdiu peri- a postnatálnej toxicity však tenovir-dizoproxil v dávkach toxických pre matku redukoval index životoschopnosti a hmotnosť mláďa.

Kombinácia emtricitabínu a tenovir-dizoproxilu

V štúdiách genotoxicity a toxicity po opakovanej 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

mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza, nízkosubstituovaná
červený oxid železitý (E172)
koloidný bezvodý oxid kremičitý
monohydrt laktózy
stearát horečnatý

Filmový obal

monohydrát laktózy
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
triacetín
brilantná modrá FCF hliníkový lak (E133)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Fľaša

Použite do 90 dní po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C, uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkostou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s bielym nepriehľadným polypropylénovým skrutkovacím viečkom alebo s bielym nepriehľadným polyetylénovým detským bezpečnostným uzáverom s vekom obsahujúcim hliníkovú indukčnú tesniacu vložku a vysúšadlo.

Balenie obsahuje 30 alebo 90 filmom obalených tablet a viacpočetné balenie obsahuje 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tablet.

Za studena tvarovaný blister laminovaný vrstvou s vloženým vysúšadlom na jednej strane a tvrdenou hliníkovou fóliou na druhej strane.

Veľkosti balenia: 30 filmom obalených tablet a blister s jednotlivými dávkami, balenie obsahuje 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 filmom obalených tablet.

Za studena tvarovaný blister s (OPA/hliníkovou fóliou/PVC) na jednej strane a tvrdenou hliníkovou fóliou na druhej strane.

Veľkosti balenia: 30 filmom obalených tablet a blister s jednotlivými dávkami, balenie obsahuje 30 x 1, 90 x 1 filmom obalených tablet.

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

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

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1133/001

EU/1/16/1133/002

EU/1/16/1133/003

EU/1/16/1133/004

EU/1/16/1133/005

EU/1/16/1133/006

EU/1/16/1133/007

EU/1/16/1133/008

EU/1/16/1133/009

EU/1/16/1133/010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. decembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. septembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobnejšie 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 UVOLNENIE 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 UVOLENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900
Maďarsko

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
35/36 Baldyole Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Írsko

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Nemecko

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSURs)

Požiadavky na predloženie PSURs 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 (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlazenom RMP predloženom v module 1.8.2 regisračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlazených 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 viest' k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) zabezpečí, aby bol všetkým lekárom, ktorí budú predpisovať/používať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dospelým a dospievajúcim na PrEP, poskytnutý vzdelávací balíček pre lekára, ktorý bude obsahovať súhrn charakteristických vlastností lieku a príslušnú vzdelávaciu brožúru, ako je uvedené nižšie:

- PrEP vzdelávacia brožúra pre predpisujúcich lekárov pod názvom „Dôležité bezpečnostné informácie pre predpisujúcich lekárov o Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na indikáciu pri preexpozičnej profylaxii (PrEP)“
- PrEP kontrolný zoznam pre predpisujúcich lekárov
- PrEP vzdelávacia brožúra pre jedincov, ktorým hrozí riziko, pod názvom „Dôležité informácie o Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na zníženie rizika nákazy vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)“
- PrEP pripomienková karta

PrEP vzdelávacia brožúra pre predpisujúcich lekárov

- pripomienka kľúčových bezpečnostných informácií týkajúcich sa používania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na PrEP
- pripomienka pomocných faktorov na identifikáciu jedincov s vysokým rizikom nákazy HIV-1
- pripomienka rizík vzniku rezistencie na lieky proti HIV-1 u nediagnostikovaných HIV-1 infikovaných jedincov
- poskytuje bezpečnostné informácie o adherencii, testovaní na HIV, a renálnom, kostnom a HBV stave

PrEP kontrolný zoznam pre predpisujúcich lekárov

- pripomienky pre ohodnotenie/poradenstvo pri úvodnej návštive a kontrole

PrEP vzdelávacia brožúra pre rizikových jedincov (poskytnuté poskytovateľom zdravotnej starostlivosti [PZS])

- pripomienky o tom, čo má jedinec vedieť pred užívaním a počas užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na zníženie rizika nákazy HIV infekciou
- pripomienka o dôležitosti striktného dodržiavania odporúčaného dávkovacieho režimu
- poskytuje informácie o tom, ako užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan,
- poskytuje informácie o možných vedľajších účinkoch
- poskytuje informácie o tom, ako uchovávať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

PrEP pripomienková karta pre jedincov, ktorým hrozí riziko (poskytne PZS)

- pripomienky týkajúce sa dodržiavania dávkovacieho harmonogramu
- pripomienka týkajúca sa naplánovaných návštev na klinike

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

**ŠKATUĽA (NA BLISTRE A FLAŠE)
ŠTÍTOK NA FLAŠI**

1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmom obalené tablety
emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (ako maleát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta.

Flaša

30 filmom obalených tablet
90 filmom obalených tablet

Blister

30 filmom obalených tablet
30 x 1 filmom obalená tableta
90 x 1 filmom obalená tableta
100 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

<len pre škatuľu>

Dátum otvorenia:

Flaša: Použite do 90 dní po prvom otvorení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkost'ou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. [Len na vonkajšom obale]

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

[Len na vonkajšom obale]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA VIACPOČETNÉHO BALENIA (S BLUE BOXOM)****1. NÁZOV LIEKU**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmom obalené tablety
emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (ako maleát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacpočetné balenie 90 (3 fl'aše po 30) filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

Použite do 90 dní po prvom otvorení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1133/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAТОR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAТОR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA VIACPOČETNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZOV LIEKU**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmom obalené tablety
emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (akol maleát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tablet

Súčasť viacpočetného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

<len pre škatuľu>

Dátum otvorenia:

Použite do 90 dní po prvom otvorení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1133/002

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**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

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

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmom obalené tablety
emtricitabín/tenofovir-dizoproxil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje dve liečivá, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil. Obe tieto liečivá sú *antiretrovírusové lieky*, ktoré sa používajú na liečbu HIV infekcie. Emtricitabín je *nukleozidový inhibítorm reverznej transkriptázy* a tenofovir je *nukleotidový inhibítorm 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 Mylan sa používa na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1) u dospelých.**
- **Používa sa aj na liečbu infekcie 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 Mylan sa má vždy používať v kombinácii s inými liekmi na liečbu infekcie HIV.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sa môže podávať namiesto emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu, ktoré sa v rovnakých dávkach používajú samostatne.

Tento liek neliečí HIV infekciu. Počas užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sa môžu nadálej rozvinúť infekcie alebo iné ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sa tiež používa na zníženie rizika, že dostanete infekciu HIV-1 u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 do 18 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 35 kg, ak sa používa ako denná liečba spolu s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami:**
Pozri časť 2 so zoznamom opatrení proti infekcii HIV.

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

Neužívajte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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.

Predtým, ako užijete Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na zníženie rizika, že dostanete HIV:

Tento liek môže pomôcť znížiť riziko, že dostanete HIV len **predtým**, ako sa nakazíte.

- **Na to, aby ste mohli začať užívať tento liek na zníženie rizika, že dostanete HIV, musíte byť HIV negatívny.** Musíte sa dať vyšetriť, aby ste sa uistili, že ešte nemáte infekciu HIV. Neužívajte tento liek na zníženie rizika, pokiaľ nie je potvrdené, že ste HIV-negatívny/a. Ľudia, ktorí majú HIV, musia užívať tento liek v kombinácii s inými liekmi.
- **Mnohé HIV testy môžu prehliadnúť nedávno získanú infekciu.** Ak dostanete ochorenie podobné chrípke, môže to znamenať, že ste sa nedávno nakazili HIV. Toto môžu byť prejavy infekcie HIV:
 - únavu
 - horúčka
 - bolesti klíbov alebo svalov
 - bolest' hlavy
 - vracanie alebo hnačka
 - vyrážka
 - nočné potenie
 - zväčšené lymfatické uzliny v krku alebo slabinách→ **Povedzte svojmu lekárovi o akejkoľvek chorobe podobnej chrípke** – či už v priebehu mesiaca pred začatím užívania tohto lieku alebo kedykoľvek počas užívania tohto lieku.

Upozornenia a opatrenia

Počas užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na zníženie rizika, že dostanete HIV:

Tento liek užívajte každý deň, **aby ste znížili riziko, nie len vtedy, keď si myslíte, že vám hrozí riziko infekcie HIV.** Nevynechávajte žiadne dávky Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ani ho neprestaňte užívať. Vynechanie dávok môže zvýšiť riziko nákazy infekciou HIV.

- Dajte sa pravidelne testovať na HIV.
- Ak si myslíte, že ste sa nakazili HIV, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Možno bude potrebovať urobiť viac testov, aby sa potvrdilo, či ste stále HIV-negatívny.
- **Len samotné užívanie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nemusí zabrániť, že dostanete HIV.**
 - Vždy praktizujte bezpečný pohlavný styk. Používajte kondómy na zníženie kontaktu s ejakulátom, tekutinami vo pošve alebo krvou.
 - Nedel'te sa o osobné potreby, na ktorých môže byť krv alebo telesné tekutiny, ako napríklad zubné kefky a žiletky.
 - Nedel'te sa o injekčné ihly ani iné injekčné striekačky či pomôcky na podávanie liekov, a ani ich nepoužívajte opakovane.
 - Dajte sa otestovať na ostatné pohlavné prenosné infekcie, ako je syfilis a kvapavka. Tieto infekcie uľahčujú, že sa infikujete HIV.

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

Počas užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na liečbu HIV alebo na zníženie rizika nakazenia sa HIV:

Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil 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 Mylan sa nemá dávať dospievajúcim, ktorí už majú problémy s obličkami. Ak máte problémy s obličkami, váš lekár vám môže odporučiť prestať užívať emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, alebo, ak už máte HIV, užívať emtricitabín/tenofovir-dizoproxil menej často. Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neodporúča, ak máte ľahké ochorenie obličiek alebo ste na dialýze.

Problémy s kostami (prejavujúce sa ako pretrvávajúca alebo zhorsujúca sa bolesť kostí a občas končiace zlomeninami) sa môžu vyskytnúť aj z dôvodu poškodenia buniek obličkových kanálkov (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 inhibítorm proteázu.

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

Ak viete, že trpíte osteoporózou, informujte o tom svojho lekára. Pacienti s osteoporózou majú vyššie riziko zlomenín.

- **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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.** Ak máte hepatitídu B, problémy s pečeňou sa u vás môžu zhoršiť potom, ako prestanete užívať emtricitabín/tenofovir-dizoproxil, či už máte aj HIV alebo nie. Je dôležité neprestať užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bez toho, aby ste sa porozprávali so svojím lekárom: pozri časť 3, *Neprestávajte užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*.
- **Informujte svojho lekára, ak ste starší ako 65 rokov.** Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neštudoval u pacientov starších ako 65 rokov.
- Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak neznášate laktózu (pozri Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje laktózu ďalej v tejto časti).

Deti a dospievajúci

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov.

Iné lieky a Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Neužívajte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ak už užívate iné lieky, ktoré obsahujú zložky tohto lieku (emtricitabín a tenofovir-dizoproxil), alebo akékoľvek iné antivírusové lieky, ktoré obsahujú tenofovir-alafenamid, lamivudín alebo adefovir dipivoxil.

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

- aminoglykoidy (proti bakteriálnej infekcii)
- amfotericín B (proti hubovej infekcii)
- foskarnet (proti vírusovej infekcii)
- ganciklovir (proti vírusovej infekcii)
- pentamidín (proti infekciám)
- vankomycin (proti bakteriálnej infekcii)
- interleukín-2 (na liečbu rakoviny)
- cidofovir (proti vírusovej infekcii)
- nesteroidové protizápalové lieky (NSAID, na zmiernenie bolesti kostí alebo svalov)

Ak na liečbu HIV užívate iné antivírusové lieky označované ako inhibítory 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 Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan s inými liekmi obsahujúcimi didanozín (na liečbu HIV infekcie): užívanie emtricitabínu/tenofovir-dizoproxil 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 tenofovitu 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 Mylan a jedlo a nápoje

- Pokiaľ je to možné, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan má byť užívaný s jedlom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčite, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotniť, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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

Emtricitabín/tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť závraty. Ak máte počas užívania tohto lieku pocit závratu, **nevedťte vozidlá** a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

Odporučaná dávka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na liečbu HIV 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, pokial' je to možné s jedlom.

Odporučaná dávka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na zníženie rizika nakazenia sa HIV je:

- **Dospelí:** každý deň jedna tableta, pokial' 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, pokial' je to možné s jedlom.

Ak máte ľažkosti s prehlitaním, môžete použiť hrot lyžičky na rozdrvenie tablety. Potom zmiešajte prášok v príbližne 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 rezistencia na liečbu. Nemeňte dávkovanie pokial' tak nenariadi váš lekár.

- **Ak sa liečite na infekciu HIV,** lekár vám bude predpisovať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan s inými antiretrovirusovými liekmi. Údaje, týkajúce sa pokynov o užívaní ďalších antiretroviotík si prezrite v príslušnej písomnej informácii pre používateľa.
- **Ak ste dospelý a užívate tento liek na zníženie rizika, že dostanete HIV,** užívajte tento liek každý deň, nie len vtedy, keď si myslíte, že vám hrozí riziko infekcie HIV.

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ako máte

Ak ste náhodne užili viac ako odporučanú dávku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, spojte sa so svojím lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fl'ašu s tabletami alebo balenie so sebou, aby ste mohli ľahšie popísať, čo ste užili.

Ak vynecháte dávku

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan:

- **Ak si to všimnete do 12 hodín** od času, kedy zvyčajne užívate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, užite tabletu 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 Mylan, 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, užite ďalšiu tabletu. Ak ste vracali viac ako 1 hodinu po užití Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, nemusíte užiť ďalšiu tabletu.

Neprestávajte užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **Ak užívate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na liečbu infekcie HIV** a prestanete tablety užívať, môže to znížiť účinnosť liečby proti HIV, ktorú vám odporučil váš lekár.
- **Ak užívate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na zníženie rizika, že dostanete HIV,** neprestaňte tento liek užívať a nevynechávajte žiadne dávky. Ak prestanete tento liek užívať alebo vynecháte dávky, môže sa tým u vás zvýšiť riziko že dostanete infekciu HIV.
 - **Neprestávajte užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bez konzultácie so svojím lekárom.**
- **Ak máte hepatitídu B** je obzvlášť dôležité neukončiť liečbu **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan** 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 viest' 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 prejavmi laktátovej acidózy:
 - hlboké rýchle dýchanie
 - ospalosť
 - pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie
 - bolest' brucha
- **Ak sa domnievate, že máte laktátovú acidózu, vyhľadajte ihned lekársku pomoc.**

- **Akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a oportúnymi 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 bojať 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 potom, 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 ihned lekársku pomoc.

Možné vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

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

Testy tiež môžu ukázať:

- poklesy hladiny fosfátov v krvi
- zvýšená kreatínská kyselina

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 zo 10 osôb)

- bolest', bolest' 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 škvŕnitého stmavnutia kože
- iné alergické reakcie, ako sú sipenie, opuchy alebo pocit závratov

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)

- bolest' v bruchu spôsobená zápalom pankreasu
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrudia
- anémia (nízky počet červených krviniek)
- rozpad svalového tkaniva, bolest' 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 bolest' v bruchu spôsobené zápalom pečene
- zápal obličiek, vylučovanie veľkého množstva moču a pocit smädu, zlyhanie obličiek, poškodenie buniek obličkových kanálikov
- mäknutie kostí (spojené s bolestou kostí a niekedy končiace zlomeninami)
- bolest' chrbta spôsobená problémami s obličkami

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

→ **Ak spozorujete 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 kostami.** 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 prísnu krví 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
 - bolest kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena)
 - ťažkosť 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:
 - stmvnutia kože vo forme flăkov.
- U detí bol často nízky počet červených krvinek (anémia):
 - to u detí môže spôsobiť únavu alebo dýchavici.

→ **Ak si niektorý z uvedených príznakov všimnete, povedzte to svojmu 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 Mylan

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na flăaši a škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vztahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Flăaša: použite do 90 dní po prvom otvorení.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkost'ou.

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

6. Obsah balenia a d'alšie informácie

Čo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje

- **Liečivá sú emtricitabín a tenofovir-dizoproxil.** Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (čo zodpovedá 300 mg tenofovir-dizoproxil maleátu).
- **Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, nízkosubstituovaná, červený oxid železitý (E172), koloidný bezvodý oxid kremičitý, monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan obsahuje laktózu“, stearát horečnatý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), triacetín, brilantná modrá FCF hliníkový lak (E133), žltý oxid železitý (E172).**

Ako vyzerá Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan a obsah balenia

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan filmom obalené tablety sú bledoželené obojstranne vypuklé tablety kapsulovitého tvaru s rozmermi 19,8 mm x 9,00 mm s označením „M“ na jednej strane tablety a „ETD“ na druhej strane.

Tento liek je dostupný v plastových flăašiach obsahujúcich vysušovadlo (NEJEDZTE VYSUŠOVADLO) balenie obsahuje 30 alebo 90 filmom obalených tabliet a vo viacpočetnom balení obsahujúcom 90 filmom obalených tabliet tvorené 3 flăašami, z ktorých každá flăaša obsahuje 30 filmom obalených tabliet alebo v blistroch s vloženým vysušadlom po 30, 30 x 1, 90 x 1 alebo 100 x 1 filmom obalených tabliet a blistové balenie obsahujúce 30, 30 x 1 alebo 90 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Írsko

Medis International a.s
vyrobani zavod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice 747 23, Česká republika

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Nemecko

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

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

България
Майлан ЕООД
Tel.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

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

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Kύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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>.