

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxil (čo zodpovedá 291,5 mg tenofovir-dizoproxilfosfátu alebo 136 mg tenofoviru).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Modrá oválna bikonvexná filmom obalená tableta bez deliacej ryhy s rozmermi približne 19,35 x 9,75 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba infekcie HIV-1

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

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

Preexpozícia profylaxia (PrEP)

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva je v kombinácii s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami indikovaná na preexpozíciu profylaxiu na zníženie rizika pohlavne 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 Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva 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 denne.

Prevenčia 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 Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva, sú na liečbu infekcie HIV-1 dostupné separátne lieky emtricitabínu a tenofovir-disoproxil. Prezrite si, prosím, súhrny charakteristických vlastností lieku pre tieto lieky.

Ak sa dávka Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva oneskorí do 12 hodín od zvyčajného času užívania, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sa má užiť čo najskôr a ďalej sa má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa dávka Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva 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 užívania Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva, má sa užiť ďalšia tableta. Ak sa vyskytne vracanie po viac ako 1 hodine od užívania Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva, nemusí sa užiť druhá dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Dospelí s poruchou funkcie obličiek

Emtricitabine/tenofovir disoproxil sa má u jedincov s klírensom kreatinínu (CrCl) <80 ml/min použiť iba v prípade, keď sa potenciálny prínos považuje za prevyšujúci jeho potenciálne riziko. Pozri tabuľku 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie u dospelých s poruchou funkcie obličiek

	Liečba HIV-1 infekcie	Preexpozičná profylaxia
Lahká porucha funkcie obličiek (CrCl 50-80 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 CrCl 60-80 ml/min. Použitie sa neodporúča u jedincov, ktorí nie sú infikovaní HIV-1 s CrCl < 60 ml/min, keďže sa použitie v tejto populácii neskúmalo (pozri časti 4.4 a 5.2):
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30-49 ml/min)	Na základe modelov farmakokinetických údajov jednorazovej dávky pre emtricitabín a tenofovir-disoproxil u jedincov, ktorí nie sú infikovaní HIV s rozdielnymi stupňami poruchy funkcie obličiek sa odporúča podávanie každých 48 hodín (pozri časť 4.4).	Použitie sa v tejto populácii neodporúča.
Ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti	Neodporúča sa, pretože kombinovanou tabletou sa nemôžu dosiahnuť zodpovedajúce redukcie dávky.	Použitie sa v tejto populácii 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-dizoproxil u detí vo veku do 12 rokov neboli stanovené (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne podávanie. Je vhodnejšie, ak sa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva užíva s jedlom. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva filmom obalená tableta je možné 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 preexpozíčnú profylaxiu u jedincov s neznámym alebo pozitívnym stavom HIV-1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s HIV-1 obsahujúcou mutáciou

Pacienti s HIV-1 obsahujúcou mutáciu K65R, ktorí sa už predtým liečili antiretrovirotikami sa majú užívaniu Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva vyhnúť (pozri časť 5.1).

Celková stratégia prevencie infekcie HIV-1

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie je vždy účinný pri prevencii získavania HIV-1. Čas nástupu ochrany po začatí užívania Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva nie je známy.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sa má užívať na preexpozíčnú 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 pohlavne prenosných infekcií).

Riziko rezistencie pri nezistenej infekcii HIV-1:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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/Tenofoviru disoproxil Zentiva na preexpozíčnú profylaxiu sa má v pravidelných intervaloch opätovne overovať HIV-negatívny stav jedincov (napr. minimálne každé 3 mesiace) pomocou kombinovaného testu antigén-protilátka.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 nedávnú expozíciu HIV-1, použitie Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva sa má oddialiť o minimálne jeden mesiac a pred začatím užívania Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva na preexpozíčnú profylaxiu sa má opätovne overiť stav HIV-1.

Význam adherencie:

Účinnosť emtricitabínu/tenofoviru-disoproxil Zentiva v znižovaní rizika získania HIV-1 má vysokú koreláciu s adherenciou, čo potvrdili merateľné hladiny lieku v krvi (pozri časť 5.1). Jedinci neinfikovaní HIV-1 majú byť v pravidelných intervaloch poučovaní o potrebe striktného dodržiavania odporúčanej dennej schémy podávania Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva.

Pacienti infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov infikovaných HIV-1 s chronickou hepatitídou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich reakcií na pečeň.

Na liečbu HIV infekcie u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B (HBV) alebo hepatitídy C (HCV) majú lekári vziať do úvahy súčasné postupy liečby HIV.

Bezpečnosť a účinnosť emtricitabínu/tenofovir-disoproxil Zentiva pri preexpozíčnej profylaxii u pacientov s HBV alebo HCV infekciou nebola stanovená.

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

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

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

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť emtricitabínu/tenofovir-disoproxil Zentiva 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/Tenofoviru disoproxil Zentiva (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 vylučujú obličkami kombináciou glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie. Pri používaní tenofovir-dizoproxil sa hlásilo renálne zlyhanie, porucha funkcie obličiek, zvýšený kreatinín, hypofosfatémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu) (pozri časť 4.8).

Monitorovanie obličiek

Pred začatím liečby infekcie HIV-1 Emtricitabinom/Tenofovirom disoproxilom Zentiva alebo pri použití na preexpozíčnú 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 *Súbežné podávanie iných liekov* nižšie.

Manažment obličiek u pacientov infikovaných HIV-1

Ak sú sérové fosfáty $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne u niektorého pacienta užívajúceho Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva na < 50 ml/min, do jedného týždňa sa má opätovne prehodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). U pacientov s klírensom kreatinínu zníženým na < 50 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), sa má zvážiť prerušenie liečby Emtricitabinom/Tenofovirom disoproxilom Zentiva. Prerušenie liečby Emtricitabinom/Tenofovirom disoproxilom Zentiva sa má zvážiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistí žiadna iná príčina.

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

Manažment obličiek pri preexpozíčnej profylaxii

Emtricitabine/tenofovir disoproxil nebol skúmaný u jedincov neinfikovaných HIV-1 s klírensom kreatinínu < 60 ml/min a jeho použitie sa preto v tejto populácii neodporúča. Ak sú sérové fosfáty $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne u niektorého jedinca užívajúceho Emtricitabine/tenofovir disoproxil na preexpozíčnú profylaxiu na < 60 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 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), sa má zvážiť prerušenie užívania Emtricitabínu/tenofoviru disoproxil. Prerušenie užívania Emtricitabínu/tenofoviru disoproxil 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 bolesť kostí, a ktoré môžu občas prispievať k zlomeninám, sa môžu spájať s proximálnou renálnou tubulopatiou indukovanou tenofovir-dizoproxilom (pozri časť 4.8).

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

Liečba infekcie HIV-1

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

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

Preexpozícia profylaxia

V klinických štúdiách 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 preexpozíciu 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 preexpozície profylaxie emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom.

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

Pri používaní Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva na preexpozíciu profylaxiu sa majú jedinci pri každej návšteve prehodnocovať na potvrdenie toho, či u nich pretrvávajú vysoké riziko infekcie HIV-1. Riziko infekcie HIV-1 sa má zvážiť oproti možným účinkom na obličky a kosti pri dlhodobom používaní Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva.

Účinky na obličky

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

Sledovanie obličiek

Funkcia obličiek (klírens kreatinínu a sérový fosfát) sa má vyhodnotiť pred začatím liečby HIV-1 alebo preexpozíciu profylaxiou pomocou Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Zentiva 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 opätovne posúdiť v priebehu jedného týždňa, vrátane merania glukózy v krvi, draslíka v krvi a koncentrácie glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia). Ak je podozrenie na abnormality obličiek alebo sú zistené abnormality, je potrebné dohodnúť si konzultáciu s nefrológom pre zváženie prerušenia používania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Prerušenie používania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva treba zvážiť aj v prípade progresívneho zníženia renálnej funkcie, keď nebola zistená žiadna iná príčina.

Súbežné podávanie a riziko renálnej toxicity

Platia rovnaké odporúčania ako u dospelých (pozri Súbežné podávanie iných liekov nižšie).

Porucha funkcie obličiek

Použitie emtricitabín/tenofovir-dizoproxil sa neodporúča u jedincov mladších ako 18 rokov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 používania Emtricitabine/Tenofovir disoproxilom Zentiva.

Účinky na kosti

Používanie tenofovir-dizoproxil môže spôsobiť pokles BMD. Nie sú jasné účinky zmien BMD, ku ktorým došlo v súvislosti s tenofovir-dizoproxilom, na dlhodobé zdravie kostí a riziko zlomenín v budúcnosti (pozri časť 5.1).

Ak sú počas používania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že by súviseli s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické

stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. 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 reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Oportúnne infekcie

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

Osteonekróza

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

Súbežné podávanie iných liekov

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

U pacientov infikovaných HIV-1 liečených tenofovir-dizoproxilom a s rizikovými faktormi renálnej dysfunkcie sa po začatí podávania vysokých dávok alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) hlásili prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva podáva súbežne s nejakým NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia.

U pacientov infikovaných HIV-1 dostávajúcich tenofovir-dizoproxil v kombinácii s inhibítorom proteázy so zosilneným účinkom ritonavírom alebo kobicistátom sa hlásilo vyššie riziko poruchy funkcie obličiek. U týchto pacientov je potrebné dôkladné sledovanie renálnej funkcie (pozri časť 4.5). U pacientov infikovaných HIV-1 s renálnymi rizikovými faktormi sa má súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu s inhibítorom proteázy so zosilneným účinkom dôkladne vyhodnotiť.

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

Použitie s ledipasvirom a sofosbuvírom, sofosbuvírom a velpatasvirom alebo sofosbuvírom, velpatasvirom a voxilaprevirom

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

Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola pri súbežnom podávaní s ledipasvirom/sofosbuvírom, sofosbuvírom/velpatasvirom alebo sofosbuvírom/velpatasvirom/voxilaprevirom a látky na zlepšenie farmakokinetiky stanovená. Je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené so súbežným podávaním, najmä u pacientov so zvýšeným rizikom dysfunkcie obličiek. Pacienti užívajúci

ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir súbežne s tenofovir-dizoproxilom a inhibítorom HIV proteázy so zosilneným účinkom majú byť sledovaní z dôvodu nežiaducich reakcií spojených s tenofovir-dizoproxilom.

Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu

Súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Terapia trojkombináciou nukleozidov

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

Starší pacienti

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/Tenofoviru disoproxilu Zentiva starším ľuďom postupovať opatrne.

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Pretože Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva obsahuje emtricitabín a tenofovir-dizoproxil, akékoľvek interakcie, ktoré boli zistené u týchto liečiv samostatne, sa môžu vyskytnúť u Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva. Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Ustálený stav farmakokinetiky emtricitabínu a tenofoviru nebol ovplyvnený, keď bol emtricitabín podávaný spolu s tenofovir-dizoproxilom oproti ich samostatnému dávkovaniu.

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

Súbežné užívanie sa neodporúča

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sa nesmie podávať súbežne s adefovir dipivoxilom.

Didanozín

Súbežné podávanie Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 1).

Lieky vylučované renálnou cestou

Keďže sú emtricitabín a tenofovir primárne vylučované obličkami, môže súbežné podávanie Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva s liekmi znižujúcimi renálnu funkciu alebo konkurujúcimi v aktívnej tubulárnej sekrécii (napr. cidofovir) zvýšiť sérové koncentrácie emtricitabínu, tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov.

Treba sa vyhnúť použitiu Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Niektoré príklady zahŕňajú aminoglykozidy, amfotericín B,

foskarnet, ganciklovir, pentamidín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín-2, avšak nie sú obmedzené len na tieto lieky (pozri časť 4.4).

Iné interakcie

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

Tabuľka 2: Interakcie medzi Emtricitabinom/Tenofovirom disoproxilom Zentiva alebo jeho jednotlivými zložkami a inými liekmi

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

NRTIs		
didanozín / tenofovir-dizoproxil	Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu má za následok 40-60%-né zvýšenie systémového vystavenia sa didanozínu.	Súbežné podávanie Emtricitabinu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva a didanozínu sa neodporúča (pozri časť 4.4).
didanozín/emtricitabín	Interakcia sa neštudovala.	Zvýšené systémové vystavenie sa didanozínu môže zvýšiť nežiaduce reakcie súvisiace s didanozínom. Zriedkavo boli hlásené prípady pankreatitídy a laktátovej acidózy, ktoré boli niekedy smrteľné. Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a didanozínu v dávke 400 mg denne bolo spojené 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sa nesmú podávať súbežne (pozri časť 4.4).
efavirenz/tenofovir-dizoproxil	efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 až ↑ 2) C _{min} : NC tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 až ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 až ↑ 22) C _{min} : NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky efavirenzu.

ANTIINFEKTÍVA		
Antivírusové látky proti vírusu hepatitídy B (HBV)		
adefovir-dipivoxil/tenofovir-dizoproxil	adefovir-dipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 až ↓ 7) C_{max}: ↓ 7 % (↓ 13 až ↓ 0) C_{min}: NC tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 až ↑ 0) C_{max}: ↓ 1 % (↓ 7 až ↑ 6) C_{min}: NC	Adefovir-dipivoxil a Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sa nesmú podávať súbežne (pozri časť 4.4).
Antivírusové látky proti vírusu hepatitídy C (HCV)		
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 až ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 až ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 až ↑ 150) sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 až ↑ 49) atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 až ↑ 84) ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 až ↑ 64) emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 až ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 až ↑ 57)	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofovirus vyplývajúce zo súbežného podania tenofovirus-dizoproxil, ledipasvirus/sofosbuvirus a atazanavirus/ritonavirus môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovirus-dizoproxil, vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovirus-dizoproxil nebola stanovená pri použití s ledipasvirusom/sofosbuvirusom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirusom alebo kobicistatom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek, ak iné alternatívy nie sú k dispozícii (pozri časť 4.4).

ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹	ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 až ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 až ↓ 25) GS-331007²: 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 účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití s ledipasvirom/sofosbuvírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavirom alebo kobicistatom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek, ak iné alternatívy nie sú k dispozícii (pozri časť 4.4).
---	--	--

ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + 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-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 až ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 až ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 až ↑ 197)	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).
---	--	---

ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabín/rilpivirín/tenofovir- dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: 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 účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poškodenia obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 až ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 až ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 až ↑ 126)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom, vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 37 až ↑ 49) velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 až ↑ 164) C _{max} : ↑ 55% (↑ 41 až ↑ 71) C _{min} : ↑ 301% (↑ 257 až ↑ 350) atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39% (↑ 20 až ↑ 61) ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29% (↑ 15 až ↑ 44) emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55% (↑ 43 až ↑ 68) C _{min} : ↑ 39% (↑ 31 až ↑ 48)	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a atazanaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir- dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvírom/velpatasvírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistátom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).
--	---	--

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 až ↓ 20) C _{max} : ↓ 38% (↓ 46 až ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 35 až ↓ 11) C _{min} : ↔ darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 až ↑ 44) C _{max} : ↑ 55% (↑ 45 až ↑ 66) C _{min} : ↑ 52% (↑ 45 až ↑ 59)	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir- dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvírom/velpatasvírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistátom). Táto kombinácia má podávaná s opatrnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).
---	--	---

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 až ↓ 22) C _{max} : ↓ 41% (↓ 51 až ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% (↓ 41 až ↓ 17) C _{min} : ↑ 63% (↑ 43 až ↑ 85) lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% (↑ 27 až ↑ 57) C _{min} : ↔	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilu, sofosbuviru/velpatasviru a lopinaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir- dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilu nebola stanovená pri použití so sofosbuvírom/velpatasvírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistátom). Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou a s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).
--	--	---

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% (↓ 58 až ↑ 48) emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 až ↑ 45) C _{max} : ↑ 46% (↑ 39 až ↑ 54) C _{min} : ↑ 70% (↑ 61 až ↑ 79)	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).
---	--	---

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir- dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14 až ↑ 67) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 až ↓ 43) C _{max} : ↓ 47% (↓ 57 až ↓ 36) C _{min} : ↓ 57% (↓ 64 až ↓ 48) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 až ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 až ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 až ↑ 143)	Pri súbežnom podávaní sofosbuviru/velpatasviru a efavirenu sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií velpatasviru. Súbežné podávanie sofosbuviru/velpatasviru s režimami obsahujúcimi efavirenz sa neodporúča.
--	--	---

sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabín/rilpivirín/tenofovir- dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ rilpivirín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 až ↑ 46) C _{max} : ↑ 44% (↑ 33 až ↑ 55) C _{min} : ↑ 84% (↑ 76 až ↑ 92)	Neodporúča sa žiadna úprava dávky. Zvýšené vystavenie tenofoviru môže zosilňovať nežiaduce účinky spojené s tenofovir-dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť starostlivo sledovaná (pozri časť 4.4).
--	---	---

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/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C _{max} : ↑ 72% C _{min} : ↑ 300% darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34% ritonavir: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 60% C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Zvýšené plazmatické koncentrácie tenofoviru vyplývajúce zo súbežného podania tenofovir-dizoproxilom, sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru a darunaviru/ritonaviru môžu zvyšovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir- dizoproxilom vrátane poruchy funkcie obličiek. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilom nebola stanovená pri použití so sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom a látky na zlepšenie farmakokinetiky (napr. ritonavírom alebo kobicistátom). Táto kombinácia sa má používať s opatrnosťou s častým sledovaním obličiek (pozri časť 4.4).
--	---	---

sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabín/tenofovir- dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 až ↑ 10) GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 až ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 až ↑ 45) C _{min} : ↔	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
ribavirín/tenofovir-dizoproxil	ribavirín: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 až ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11 až ↑ 1) C _{min} : NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky ribavirínu.
Antivírusové látky proti vírusu herpes		
famciklovir/emtricitabín	famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 až ↑ 11) C _{min} : NC emtricitabín: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 až ↑ 1) C _{min} : NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky famcikloviru.
Antimykobakteriálne lieky		
rifampicín/tenofovir-dizoproxil	tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 až ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 až ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 až ↓ 9)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky
PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA		

norgestimát/etinylestradiol/tenofovir-dizoproxil	norgestimát: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 až ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 až ↑ 24) C _{min} : NC etinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 až ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 až ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 až ↑ 6)	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky norgestimátu/etinylestradiolu.
IMUNOSUPRESÍVA		
takrolimus/tenofovir-dizoproxil/emtricitabín	takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 až ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 až ↑ 9) C _{min} : NC emtricitabín: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 až ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 až ↓ 5) C _{min} : NC tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 až ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 až ↑ 27) C _{min} : NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky takrolimu.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
metadón/tenofovir-dizoproxil	metadón: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 až ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 až ↑ 14) C _{min} : NC	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky metadónu.

NC = nevypočítané.

N/A= neaplikovateľné.

¹ Údaje získané zo súbežného podávania s ledipasvirom/sofosbuvírom. Striedavé podávanie (po 12 hodinách) viedlo k podobným výsledkom.

² Predominantný cirkulujúci metabolit sofosbuvíru.

³ Štúdia vykonaná s pridaním ďalších 100 mg voxilaprevíru s cieľom dosiahnuť expozíciu voxilaprevíru 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/Tenofoviru disoproxilu Zentiva počas gravidity uvažovať, iba ak je to nevyhnutné.

Dojčenie

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Infekcia HIV-1

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

Preexpozíčná profylaxia

V dvoch randomizovaných placebo kontrolovaných štúdiách (iPrEx, Partners PrEP), v ktorých 2 830 dospelých neinfikovaných HIV-1 dostávalo emtricitabín/tenofovir-dizoproxil jedenkrát denne na preexpozíčnú 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 emtricitabín/tenofovir-dizoproxilom v štúdii iPrEx bola bolesť hlavy (1 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky z klinických štúdií a zo skúseností pacientov infikovaných HIV-1 po uvedení lieku na trh považované za prinajmenšom možno súvisiace s liečbou 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 účinkov spojených s jednotlivými zložkami emtricitabínu/tenofovir-dizoproxil 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 metabolizmu 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
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
Veľmi časté	hnačka, nevoľnosť	hnačka, vracanie, nevoľnosť
Časté	zvýšená amyláza vrátane zvýšenej pankreatickej amylázy, zvýšená sérová lipáza, vracanie, bolesť brucha, dyspepsia	bolesť brucha, abdominálna distenzia, flatulencia
Menej časté		pankreatitída
<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 kreatínkináza	
Časté		znížená hustota minerálov v kostiach
Menej časté		rabdomyolýza ¹ , svalová slabosť ¹
Zriedkavé		osteomalácia (prejavuje sa ako bolesť kostí a občas prispieva k zlomeninám) ^{1,3} , myopatia ¹
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		
Menej časté		zvýšený kreatinín, proteinúria, proximálna renálna tubulopatia vrátane Fanconiho syndrómu
Zriedkavé		renálne zlyhanie (akútne a chronické), akútna tubulárna nekróza, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy) ³ , nefrogénny diabet insipidus
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
Veľmi časté		asténia
Časté	bolesť, asténia	

¹ Tento nežiaduci účinok sa môže vyskytnúť ako dôsledok proximálnej renálnej tubulopatie. Bez jej výskytu sa nepovažuje za kauzálne spojený s tenofovir-dizoproxilom.

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

³ Tento nežiaduci účinok bol identifikovaný počas sledovania po uvedení lieku na trh, nepozoroval sa však v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách s emtricitabínom zahrňujúcich dospelých pacientov alebo HIV štúdiách s emtricitabínom zahrňujúcich pediatrických pacientov, ani v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách s tenofovir-dizoproxilom ani v rozšírenom programe dostupnosti tenofovir-dizoproxilu. Kategória frekvencie bola stanovená zo štatistického výpočtu zakladajúceho sa na celkovom počte pacientov vystavených emtricitabínu v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách (n = 1 563) alebo tenofovir-dizoproxilu v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách a rozšírenom programe dostupnosti (n = 7 319).

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Porucha funkcie obličiek

Keďže 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-dizoproxilom (pozri časť 4.4).

Laktátová acidóza

Prípady laktátovej acidózy boli hlásené pri podávaní tenofovir-dizoproxilom 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 reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

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

Pediatrická populácia

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

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

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

V štúdi 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-dizoproxilom so strednou hodnotou dĺžky trvania 331 týždňov. Ôsmi z 89 pacientov (9,0 %) ukončili liečbu skúšaným liekom z dôvodu renálnych nežiaducich udalostí. Päť jedincov (5,6 %) malo laboratórne nálezy klinicky zhodné s proximálnou renálnou tubulopatiou, z toho 4 ukončili liečbu tenofovir-dizoproxilom. Sedem pacientov malo hodnotu odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (GFR) medzi 70 a

90 ml/min/1,73 m². Medzi nimi boli 3 pacienti, u ktorých došlo ku klinicky významnému poklesu odhadovaného GFR počas liečby, pričom po vysadení tenofovir-dizoproxil došlo k zlepšeniu

Iné osobitné skupiny pacientov

Jedinci s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV alebo HCV

Profil nežiaducich účinkov emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil u obmedzeného počtu HIV infikovaných pacientov v štúdi 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: Antivirotiká 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 adenožínmonofosfátu. Ako emtricitabín, tak aj tenofovir majú špecifickú aktivitu voči vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV-1 a HIV-2) a voči vírusu hepatitídy B.

Emtricitabín a tenofovir sa fosforylujú celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát resp. tenofovirdifosfát. *In vitro* štúdie ukázali, že ako emtricitabín, tak aj tenofovir sa môžu úplne fosforylovať, keď sa v bunkách kombinujú. Emtricitabíntrifosfát a tenofovirdifosfát kompetitívne inhibujú HIV-1 reverznú transkriptázu a spôsobujú prerušenie DNA reťazca.

Ako emtricitabíntrifosfát, tak aj tenofovirdifosfát sú slabé inhibítory DNA polymeráz u cicavcov a *in vitro* a *in vivo* toxicita voči mitochondriám sa nepreukázala.

Antivírusová *in vitro* aktivita

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

Rezistencia

In vitro

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

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 emtricitabín/tenofovir-dizoproxil/efavirenz a v 10/29 (34,5%) izolátoch analyzovaných v skupine lamivudín/zidovudín/efavirenz (p-hodnota < 0,05, Fisherov exaktný test porovnávajúci skupinu emtricitabín+tenofovir-dizoproxil so skupinou lamivudín/zidovudín 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 emtricitabín/tenofovir-dizoproxil/efavirenz 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 tenofovir 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 akútnu infekciu HIV pri zaradení do štúdie, boli zistené mutácie M184I a M184V v HIV 2 z 2 jedincov v skupine s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom a 1 z 8 jedincov v skupine s placebom.

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 akútnu infekciu HIV pri zaradení do štúdie, bola zistená mutácia K65R (spojená s rezistenciou na tenofovir) 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 štúdií (GS-01-934) bol predtým antiretrovirusovo 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 emtricitabín a tenofovir-dizoproxil 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 štúdií 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 antiretrovirusovo 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 dostávajúcím 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 štúdií (M02-418) boli 190, predtým antiretrovirusovo neliečení dospelí liečení emtricitabínom a tenofovir-dizoproxilom podávanými jedenkrát denne v kombinácii s lopinavirom/ritonavírom 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 antiretrovirovej terapii na kontrolu HIV infekcie má za následok redukciu HBV DNA (3 log₁₀ redukcia resp. 4 až 5 log₁₀ redukcia) (pozri časť 4.4).

Preexpozícia profylaxia

V štúdií iPrEx (CO-US-104-0288) sa hodnotil 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 štúdií CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1 248)	Emtricitabine / tenofovir disoproxil (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 (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Infekcia vírusom herpes simplex typ 2 v sére, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Pozitívny nález leukocytov (esterázy) v moči, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = nechránený receptívny análny styk (*unprotected receptive anal intercourse*)

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

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

	Placebo	Emtricitabine / tenofovir disoproxil	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 skrúningom, 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 návšteve po liečbe (približne 1 mesiac po vydaní posledného skúšaného lieku).

Tabuľka 7: Účinnosť a adherencia v štúdií CO-US-104-0288 (iPrEx, analýza štruktúrne 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-dizoproxil-DP boli použité len vzorky jedincov randomizovaných na emtricitabín/tenofovir-dizoproxil.

V klinickej štúdií Partners PrEP (CO-US-104-0380) sa hodnotil 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 štúdií 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 štúdií	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Počet rokov života s partnerom v štúdií	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 štúdií 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 štúdií sa vykonalo oproti placebo.

Tabuľka 10: Účinnosť a adherencia v štúdií 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	
	Prípád	Kohorta	Zníženie 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			
	Placebo	Tenofovir-dizoproxil 245 mg Emtricitabín/ Tenofovir-dizoproxil	Zníženie relatívneho rizika (95% CI)	p-hodnota
Sérokonverzie/N ^b	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

^a „Prípád“ = HIV sérokonvertor; „kohorta“ = 100 náhodne vybraných jedincov z každej zo skupín s tenofovir-dizoproxilom 245 mg a s emtricitabín/tenofovir-dizoproxilom. Na vyhodnotenie detegovateľej hladiny tenofovirusu v plazme boli použité len „prípádové“ alebo „kohortné“ vzorky jedincov randomizovaných zo skupiny s tenofovir-dizoproxilom 245 mg alebo emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom.

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

Pediatrická populácia

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

Liečba infekcie HIV-1 v pediatrickej populácii

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

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

Štúdie s emtricitabínom

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

Štúdie s tenofovir-dizoproxilom

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

U pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom alebo placebom, bola východisková priemerná hodnota Z-skóre BMD v lumbálnej časti chrbtice -1,004 a -0,809 a priemerná hodnota Z-skóre BMD celého tela bola -0,866 a -0,584, v uvedenom poradí. Priemerná zmena v 48. týždni (koniec dvojito zaslepenej fázy) bola -0,215 a -0,165 Z-skóre BMD v lumbálnej časti chrbtice a -0,254 a -0,179 Z-skóre BMD celého tela pre skupiny s tenofovir-dizoproxilom a placebom, v

uvedenom poradí. Priemerná hodnota rýchlosti prírastku BMD bola nižšia v skupine s tenofovir-dizoproxilom v porovnaní so skupinou s placebom. Šesť dospievajúcich v skupine s tenofovir-dizoproxilom a jeden dospievajúci v skupine s placebom mali v 48. týždni signifikantné zníženie BMD v lumbálnej časti chrbtice (definované ako strata > 4 %). Medzi 28 pacientmi, ktorí dostávali 96 týždňov liečbu tenofovir-dizoproxilom, sa snížilo Z-skóre BMD o -0,341 pre lumbálnu časť chrbtice a -0,458 pre celé telo.

V štúdií GS-US-104-0352, 97 pacientov, ktorí boli v minulosti liečení, vo veku 2 až < 12 rokov so stabilnou supresiou vírusu, dostávajúcich liečebný režim so stavudínom alebo zidovudínom, bolo randomizovaných buď na nahradenie stavudínu alebo zidovudínu tenofovir-dizoproxilom (n = 48) alebo na pokračovanie v ich pôvodnom režime (n = 49) po dobu 48 týždňov. V 48. týždni, 83 % pacientov v skupine s liečbou tenofovir-dizoproxilom a 92 % pacientov v skupine so stavudínom alebo zidovudínom malo koncentrácie RNA HIV-1 < 400 kópií/ml. Rozdiel v pomere pacientov, ktorí si udržali < 400 kópií/ml v 48. týždni bol ovplyvnený predovšetkým vysokým počtom prerušení liečby v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom. Po vylúčení chýbajúcich dát, 91 % pacientov v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom a 94 % pacientov v liečebnej skupine so stavudínom alebo zidovudínom malo koncentrácie RNA HIV-1 < 400 kópií/ml v 48. týždni.

U pediatrických pacientov bolo hlásené zníženie BMD. U pacientov, ktorí dostávali liečbu tenofovir-dizoproxilom, alebo stavudínom alebo zidovudínom, bola východisková priemerná hodnota Z-skóre BMD lumbálnej časti chrbtice -1,034 a -0,498, a východisková priemerná hodnota Z-skóre BMD celého tela bola -0,471 a -0,386, v uvedenom poradí. Priemerná hodnota zmeny v 48. týždni (koniec randomizovanej fázy) bola 0,032 a 0,087 Z-skóre BMD v lumbálnej časti chrbtice, a -0,184 a -0,027 Z-skóre BMD celého tela pre skupiny s tenofovir-dizoproxilom a stavudínom alebo zidovudínom, v uvedenom poradí. Priemerná hodnota rýchlosti prírastku kosti v lumbálnej časti chrbtice v 48. týždni bola podobná medzi skupinami s tenofovir-dizoproxilom a stavudínom alebo zidovudínom. Celkový prírastok kosti bol nižší v liečebnej skupine s tenofovir-dizoproxilom v porovnaní s liečebnou 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 snížilo 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 štúdií GS-US-104-0352, 84 z 89 pediatrických pacientov (9,0 %) vystavených tenofovir-dizoproxilom ukončili liečbu skúšaným liekom z dôvodu renálnych nežiaducich udalostí. Päť jedincov (5,6 %) malo laboratórne nálezy klinicky zhodné s proximálnou renálnou tubulopatiou, z toho 4 ukončili liečbu tenofovir-dizoproxilom (stredná hodnota expozície tenofovir-dizoproxilom 331 týždňov).

Preexpozičná profylaxia v pediatrickej populácii

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

nalačno. Aby sa optimalizovala absorpcia tenofoviru, odporúča sa, aby sa emtricitabín/tenofovir-dizoproxil užíval prednostne s jedlom.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Metabolizmus emtricitabínu je obmedzený. Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu thiolovej skupiny na formu 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9% dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou na formu 2'-O-glukuronidu (približne 4% dávky). *In vitro* štúdie preukázali, že ani tenofovir-dizoproxil, ani tenofovir nie sú substrátmi pre enzýmy CYP450. Ani emtricitabín a ani tenofovir neinhiboval *in vitro* metabolizmus lieku sprostredkovaný niektorou z hlavných ľudských CYP450 izoformiem, zúčastňujúcich sa biotransformácie lieku. Emtricitabín taktiež neinhiboval uridín-5'-difosfoglukuronyltransferázu, enzým zodpovedný za glukuronidáciu.

Eliminácia

Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným výťažkom dávky získaným z moču (približne 86%) a stolice (približne 14%). 13 % dávky emtricitabínu sa znovu získalo v moči vo forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu je v priemere 307 ml/min. Eliminačný polčas emtricitabínu je po perorálnom podaní približne 10 hodín.

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

Starší pacienti

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

Pohlavie

Farmakokinetika emtricitabínu a tenofoviru u pacientov a pacientiek je podobná.

Etnikum

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetické štúdie s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilom sa neuskutočnili s deťmi a dospievajúcimi (vo veku do 18 rokov). Farmakokinetika tenofoviru v rovnovážnom stave sa hodnotila u 8 dospievajúcich pacientov infikovaných HIV-1 (vo veku 12 až < 18 rokov) s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg a u 23 detí vo veku 2 až < 12 rokov infikovaných HIV-1. Expozícia tenofoviru dosiahnutá u

týchto pediatrických pacientov, ktorí dostávali perorálne denné dávky tenofovir-dizoproxil 245 mg alebo 6,5 mg/kg telesnej hmotnosti tenofovir-dizoproxil do maximálnej dávky 245 mg, bola podobná expozícií dosiahnutej u dospelých, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky tenofovir-dizoproxil 245 mg. Farmakokinetické štúdie s tenofovir-dizoproxilom sa nevykonali s deťmi mladšími ako 2 roky. Farmakokinetika emtricitabínu u dojčiat, detí a dospelých (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 tenofoviru (podávaného ako tenofovir-dizoproxil) budú podobné u dospelých infikovaných HIV-1 a u neinfikovaných dospelých, a to na základe podobných expozícií emtricitabínu a tenofoviru u dospelých infikovaných HIV-1 a podobných expozícií emtricitabínu a tenofoviru u dospelých infikovaných HIV-1 a u neinfikovaných dospelých.

Porucha funkcie obličiek

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

Priemerná (koeficient odchýlky v %) expozícia emtricitabínu sa zvýšila z 12 (25%) µg·h/ml u pacientov s normálnou renálnou funkciou na 20 (6%) µg·h/ml, 25 (23%) µg·h/ml resp. 34 (6%) µg·h/ml u jedincov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek.

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

Očakáva sa, že predĺžený dávkový interval emtricitabínu/tenofovir-dizoproxil u pacientov infikovaných HIV-1 so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek má za následok vyšší vrchol plazmatických koncentrácií a nižšie hladiny C_{min} v porovnaní s pacientmi s normálnou renálnou funkciou.

U jedincov v poslednej fáze renálneho ochorenia (end-stage renal disease, ESRD), vyžadujúcich si hemodialýzu, sa expozícia lieku medzi dialýzou podstatne zvýšila počas 72 hodín na 53 (19%) µg·h/ml emtricitabínu a počas 48 hodín na 42 857 (29%) ng·h/ml tenofoviru.

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Emtricitabín

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

Tenofovir-dizoproxil

Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti s tenofovir-dizoproxilom neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nálezy zo štúdií toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a opíc pri expozíciách vyšších alebo rovnakých ako sú klinické expozície a s možným významom pre klinické použitie zahŕňajú renálnu toxicitu a toxicitu voči kostiam a pokles koncentrácie sérových fosfátov. Toxicita voči kostiam sa diagnostikovala ako osteomalácia (opice) a redukovaná BMD (potkany a psy). Toxicita voči kostiam u mladých dospelých potkanov a psov sa vyskytla pri ≥ 5 -násobných expozíciách u detí a dospievajúcich alebo dospelých pacientov. U mladých infikovaných opíc sa toxicita voči kostiam vyskytla pri veľmi vysokých expozíciách po subkutánnom podaní dávky (≥ 40 -násobok expozície u pacientov). Výsledky štúdií na potkanoch a opiciach poukázali na pokles intestinálnej absorpcie fosfátov s potenciálnou sekundárnou redukciou BMD súvisiaci s liečivom.

Štúdie genotoxicity preukázali pozitívne výsledky v *in vitro* skúške s myším lymfómom, nejednoznačné výsledky u jedného z kmeňov používaných v Amesovom teste a slabo pozitívne výsledky v teste neplánovanej syntézy DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) s primárnymi potkanmi hepatocyty. V *in vivo* skúške s myšiami 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 štúdií peri- a postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxil v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a hmotnosť mláďat.

Kombinácia emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu

V štúdiách genotoxicity a toxicity po opakovanom podávaní, trvajúcou 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
sodná soľ kroskarmelózy
mastenec
hydrofóbny koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

Filmový obal

polyvinylalkohol
oxid titaničitý
makrogol
mastenec
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Uchovávať pri teplote do 30 °C po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a indukčným tepelným tesnením (s hliníkovou fóliou), s obsahom 30 filmom obalených tabliet a silikagelového vysúšadla

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia:

Škatule s 1 fľašou po 30 filmom obalených tabliet a škatule obsahujúce 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Fľašu otvoríte stlačením detského bezpečnostného uzáveru smerom nadol a jeho otočením proti smeru hodinových ručičiek.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1148/001
EU/1/16/1148/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. novembra 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bukurešť 032266
Rumunsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) zabezpečí, aby bol všetkým lekárom, ktorí budú predpisovať/používať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva dospelým a dospelievajúcim 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/Tenofovire disoproxile Zentiva 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/Tenofovire disoproxile Zentiva na zníženie rizika nákazy vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)“
- PrEP pripomienková karta

PrEP vzdelávacia brožúra pre predpisujúcich lekárov:

- pripomenka kľúčových bezpečnostných informácií týkajúcich sa používania Emtricitabinu/Tenofoviru disoproxil Zentiva na PrEP u dospelých a dospelých,
- pripomenka pomocných faktorov na identifikáciu jedincov s vysokým rizikom nákazy HIV-1,
- pripomenka 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 návšteve a kontrole.

PrEP vzdelávacia brožúra pre jedincov, ktorým hrozí riziko (poskytne poskytovateľ zdravotnej starostlivosti [PZS]):

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

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

- pripomienky týkajúce sa dodržiavania dávkovacieho harmonogramu,
- pripomenka 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 / etiketa na fľašu

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (čo zodpovedá 291,5 mg tenofovir-dizoproxilfosfátu alebo 136 mg tenofoviru).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávať pri teplote do 30 °C po prvom otvorení.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1148/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1148/002 90 (3x30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

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

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC [len na vonkajšom obale]
SN [len na vonkajšom obale]
NN [len na vonkajšom obale]

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

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

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sa používa na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1) u dospelých.**
- **Používa sa aj na liečbu infekcie HIV u dospelých 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 Zentiva sa má vždy používať v kombinácii s inými liekmi na liečbu infekcie HIV
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sa môže podávať namiesto emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilu, ktoré sa v rovnakých dávkach používajú samostatne.

Tento liek nelieči HIV infekciu. Počas užívania Emtricitabine/Tenofovir disoproxilu Zentiva, sa môžu naďalej rozvinúť infekcie alebo iné ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

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

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

Neužívajte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva na liečbu HIV alebo na zníženie rizika nakazenia sa HIV

- **ak ste alergický** na emtricitabín, tenofovir, tenofovir-disoproxil 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 Zentiva na zníženie rizika, že dostanete HIV:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva môže pomôcť znížiť riziko, že dostanete HIV len **predtým**, než sa nakazíte.

- **Na to, aby ste mohli začať užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva na zníženie rizika, že dostanete HIV, musíte byť HIV negatívny.** Musíte sa dať vyšetriť, aby ste sa uistili, že ešte nemáte infekciu HIV. Neužívajte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva na zníženie rizika, pokiaľ nie je potvrdené, že ste HIV-negatívny/a. Ľudia, ktorí majú HIV, musia užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva v kombinácii s inými liekmi.
- **Mnohé HIV testy môžu prehliadnuť nedávno získanú infekciu.** Ak dostanete ochorenie podobné chrípke, môže to znamenať, že ste sa nedávno nakazili HIV. Toto môžu byť prejavy infekcie HIV:
 - únava
 - horúčka
 - bolesti kĺbov alebo svalov
 - bolesť hlavy
 - vracanie alebo hnačka
 - vyrážka
 - nočné potenie
 - zväčšené lymfatické uzliny v krku alebo slabinách

Povedzte svojmu lekárovi o akejkolvek chorobe podobnej chrípke – či už v priebehu mesiaca pred začatím užívania Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva alebo kedykoľvek počas užívania Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva.

Upozornenia a opatrenia

Počas užívania Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva na zníženie rizika, že dostanete HIV:

- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva užívajte každý deň, **aby ste znížili riziko, nie len vtedy, keď si myslíte, že vám hrozí riziko infekcie HIV.** Nevynechávajte žiadne dávky Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva, 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 Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva nemusí zabrániť, že dostanete HIV.**
 - o Používajte kondómy na zníženie kontaktu s ejakulátom, tekutinami v pošve alebo krvou.
 - o Nedel'te sa o osobné potreby, na ktorých môže byť krv alebo telesné tekutiny, ako napríklad zubné kefky a žiletky.
 - o Nedel'te sa o injekčné ihly ani iné injekčné striekačky či pomôcky na podávanie liekov, a ani ich nepoužívajte opakovane.
 - o Dajte sa otestovať na ostatné pohlavne 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 Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva na liečbu HIV alebo na zníženie rizika nakazenia sa HIV:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva sa nemá dávať dospelým, ktorí už majú problémy s obličkami. Ak máte problémy s obličkami, váš lekár vám môže odporučiť prestať užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alebo, ak už máte HIV, užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva menej často. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sa neodporúča, ak máte ťažké ochorenie obličiek alebo ste na dialýze.
- **Ak máte osteoporózu, máte v anamnéze zlomeninu kostí alebo máte problémy s kosťami, informujte o tom svojho lekára.**

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

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

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

- **Informujte svojho lekára, ak máte v anamnéze ochorenie pečene vrátane hepatitídy.** U pacientov infikovaných HIV, ktorí majú tiež ochorenie pečene (vrátane chronickej hepatitídy B alebo C) a 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 Emtricitabínu/Tenofoviru disoproxil Zentiva.** Ak máte hepatitídu B, problémy s pečeňou sa u vás môžu zhoršiť po tom, ako prestanete užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, či už máte aj HIV alebo nie. Je dôležité neprestať užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bez toho, aby ste sa porozprávali so svojim lekárom: pozri časť 3, Neprestávajúce užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
- **Informujte svojho lekára, ak ste starší ako 65 rokov.** Kombinácia emtricitabínu a tenofovir-disoproxil sa neštudovala u pacientov starších ako 65 rokov.

Deti a dospelávajúci

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

Iné lieky a Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

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

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

Ak na liečbu HIV užívate iné antivírusové lieky označované ako 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 Emtricitabinu/Tenofoviru disoproxil Zentiva s inými liekmi obsahujúcimi didanozín (na liečbu HIV infekcie): Užívanie lieku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva s inými antivírusovými liekmi, ktoré obsahujú didanozín môže zvýšiť hladiny didanozínu v krvi a znížiť počet CD4 buniek. Pri súbežnom užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-dizoproxil a didanozín sa v zriedkavých prípadoch pozoroval zápal pankreasu a laktátová acidóza (nadbytok kyseliny mliečnej v krvi), ktorá je niekedy smrteľná. Váš lekár starostlivo zváži, či vás bude liečiť kombináciou tenofoviru a didanozínu.

Ak teraz užívate ktorýkoľvek 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 Zentiva a jedlo a nápoje

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

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste liek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 liekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nedojčíte,** pretože liečivá v tomto lieku prechádzajú do materského mlieka.
- Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.
- Ak dojdíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.**

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva môže spôsobiť závraty. Ak máte počas užívania lieku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva pocit závratu, **neved'te vozidlo,** nepoužívajte žiadne nástroje a neobsluhujte stroje.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva obsahuje sodík

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

3. Ako užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Odporúčaná dávka Emtricitabinu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva na liečbu HIV je:

- **Dospelí:** každý deň jedna tableta, kde je to možné, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sa má užívať s jedlom.
- **Dospievajúci vo veku 12 až menej ako 18 rokov, ktorých telesná hmotnosť je aspoň 35 kg:** každý deň jedna tableta, pokiaľ je to možné, s jedlom.

•

Odporúčaná dávka Emtricitabinu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva na zníženie rizika nakazenia sa HIV je:

- **Dospelí:** každý deň jedna tableta, pokiaľ je to možné, s jedlom.
- **Dospievajúci vo veku 12 až 18 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 35 kg:** každý deň jedna tableta, pokiaľ je to možné, s jedlom.

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

- **Užite vždy dávku, ktorú odporučil váš lekár.** To zaistí, že váš liek je plne účinný a že sa obmedzí riziko vývoja rezistencie voči liečbe. Nemeňte dávkovanie pokiaľ tak nenariadi váš lekár.
- **Ak sa liečite na infekciu HIV,** lekár vám bude predpisovať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva s inými antiretrovírusovými liekmi. Údaje, týkajúce sa pokynov k užívaniu ďalších antiretrovirov, si prezrite v príslušnej písomnej informácii pre používateľa.
- **Ak užívate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva na zníženie rizika, že dostanete HIV,** užívajte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabinu/Tenofoviru disoproxilu Zentiva, ako máte

Ak ste náhodne užili viac ako odporúčanú dávku lieku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, spojte sa so svojím lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie popísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku lieku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

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

Neprestávajúce užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- **Ak užívate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva na zníženie rizika, že dostanete HIV,** neprestaňte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva užívať a nevynechávajte žiadne dávky. Ak prestanete Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva užívať alebo vynecháte dávky, môže sa tým u vás zvýšiť riziko, že dostanete infekciu HIV.

Neprestávajúce užívať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bez konzultácie so svojím lekárom.

- **Ak máte hepatitídu B,** je obzvlášť dôležité neukončiť liečbu liekom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Krvné testy môžete požadovať niekoľko mesiacov po ukončení liečby. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou pečene sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože to môže u niektorých pacientov viesť k zhoršeniu hepatitídy, ktoré môže ohroziť život.

Informujte okamžite svojho lekára o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom, ako ukončíte liečbu, najmä príznaky, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Možné závažné vedľajšie účinky:

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

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

- **Akékoľvek známky zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a oportúnnymi infekciami (infekciami, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným systémom) v anamnéze, sa môžu krátko po začatí liečby proti HIV vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že sa tieto príznaky vyskytujú z dôvodu zlepšenia imunitnej reakcie tela. Táto situácia umožňuje bojovať proti infekciám, ktoré v ňom mohli byť prítomné bez zjavných príznakov.
- Poruchy imunitného systému, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo, sa môžu vyskytnúť aj po tom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV. Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Sledujte všetky príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú:
 - svalová slabosť,
 - slabosť začínajúca v rukách a na chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu,
 - palpitácie (bušenie srdca), tremor (tras) alebo hyperaktivita (nadmerná aktivita).

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

Možné vedľajšie účinky:

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

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

Testy tiež môžu ukázať:

- poklesy hladiny fosfátov v krvi,
- zvýšená kreatínkináza.

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

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

Testy tiež môžu ukázať:

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

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- bolesť v bruchu spôsobená zápalom pankreasu,
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla,
- anémia (nízky počet červených krviniek),
- rozpad svalového tkaniva, bolesť alebo slabosť svalov, ktoré sa môžu vyskytnúť z dôvodu poškodenia buniek obličkových kanálikov.

Testy tiež môžu ukázať:

- pokles hladiny draslíka v krvi,
- zvýšený kreatinín v krvi,
- zmeny v moči.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

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

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

Ak spozorujete niektoré z vedľajších účinkov uvedených vyššie alebo ak sa ktoréhoľvek z vedľajších účinkov zmenia na závažné, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Časť výskytu nasledovných vedľajších účinkov nie je známa.

- Problémy s kosťami. U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanými antiretrovírusovými liekmi, ako je Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kostí). Niektoré z mnohých rizikových faktorov rozvoja tohto ochorenia môžu byť užívanie tohto typu lieku dlhodobo, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha. Prejavmi osteonekrózy sú:
 - stuhnutosť kĺbov
 - bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena)
 - ťažkosti pri pohybe

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

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

Ďalšie účinky u detí

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

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Uchovávať pri teplote do 30 °C po prvom otvorení.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva obsahuje

- **Liečivá sú** emtricitabín a tenofovir-dizoproxilfosfát. Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxilu (čo zodpovedá 291,5 mg tenofovir-dizoproxilfosfátu alebo 136 mg tenofoviru).
- **Ďalšie zložky sú:**
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, mastenec, hydrofóbny koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý.
Filmový obal: polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol, mastenec, hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Ako vyzerá Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva a obsah balenia

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg filmom obalené tablety je modrá oválna bikonvexná filmom obalená tableta bez deliacej ryhy s rozmermi približne 19,35 x 9,75 mm.

Obsah balenia:

Škatule s 1 fľašou po 30 filmom obalených tabliet a škatule s 3 fľašami po 30 filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Fľašu otvoríte stlačením detského bezpečnostného uzáveru smerom nadol a jeho otočením proti smeru hodinových ručičiek.

Každá fľaša obsahuje silikagelové vysúšadlo, ktoré má zostať vo fľaši kvôli ochrane tabliet. Silikagelové vysúšadlo sa nachádza v samostatnej nádobke a nemá sa užívať.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Česká republika

Výrobca

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bukurešť 032266
Rumunsko

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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