

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva 200 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg emtricitabinu a 10 mg tenofovir-alafenamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Šedá oválná potahovaná tableta o rozměrech 12,5 mm × 6,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami indikován k léčbě dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 35 kg) infikovaných virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se má podávat tak, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva podle třetí látky v léčebném režimu infekce HIV

Dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva	Třetí látka v léčebném režimu infekce HIV (viz bod 4.5)
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva 200/10 mg jednou denně	Atazanavir s ritonavirem nebo kobicistatem Darunavir s ritonavirem nebo kobicistatem ¹ Lopinavir s ritonavirem
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva 200/25 mg jednou denně	Dolutegravir, efavirenz, maravirok, nevirapin, rilpivirin, raltegravir

¹ Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva 200/10 mg v kombinaci s darunavirem 800 mg a kobicistatem 150 mg podávaný ve formě tablet s fixní kombinací byl hodnocen u dosud neléčených pacientů, viz bod 5.1.

Vynechané dávky

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva a uplynulo méně než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva užít co nejdříve a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient

vynechá dávku přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva a uplynulo více než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva, má užít další tabletu.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U dospělých nebo dospívajících (ve věku nejméně 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 35 kg) s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) ≥ 30 ml/min není nutná úprava dávky přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. U pacientů, u kterých během léčby klesne odhadovaná CrCl pod 30 ml/min, má být léčba přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva ukončena (viz bod 5.2).

U dospělých v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze není nutná úprava dávky přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Obecně se nemá přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva těmto pacientům podávat, avšak pokud se má za to, že potenciální přínosy převažují nad možnými riziky (viz body 4.4 a 5.2), lze jej použít. Ve dnech hemodialyzační procedury se má přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva podat po ukončení hemodialýzy.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se nemá podávat pacientům s odhadovanou CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min nebo < 15 ml/min bez dlouhodobé hemodialýzy, protože bezpečnost kombinace emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu u těchto populací nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje k doporučenému dávkování u dětí a dospívajících mladších 18 let v terminálním stadiu onemocnění ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kombinace emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu u dětí ve věku do 12 let nebo s tělesnou hmotností < 35 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se má užívat jednou denně, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Vzhledem k hořké chuti se nedoporučuje potahované tablety kousat nebo drtit.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti souběžně infikovaní HIV a virem hepatitidy B nebo C

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

Bezpečnost a účinnost kombinace emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu u pacientů souběžně infikovaných HIV-1 a virem hepatitidy C (HCV) nebyly stanoveny.

Tenofovir-afafenamid působí proti viru hepatitidy B (HBV). Přerušeni léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva může být u pacientů souběžně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy. Pacienti souběžně infikovaní HIV a HBV, kteří přerušili léčbu přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva, mají být pečlivě klinicky i laboratorně sledováni po dobu nejméně několika měsíců po ukončení léčby.

Onemocnění jater

Bezpečnost a účinnost přípravku kombinace emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu u pacientů se signifikantními základními poruchami jater nebyly stanoveny (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají při kombinované antiretrovirové terapii (*combination Antiretroviral Therapy, cART*) zvýšenou četnost abnormalit funkce jater a tyto pacienty je třeba sledovat v souladu se standardní praxí. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušeni nebo vysazení léčby.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové terapie se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz vlivu léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný důkaz spojující nárůst hmotnosti s určitou léčbou. Při monitorování hladin lipidů a glukózy v krvi je třeba dodržovat zavedené doporučené postupy pro léčbu infekce HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Mitochondriální dysfunkce byla hlášena u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení nukleosidových analogů; týkalo se převážně léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipázemie). Tyto příhody byly často přechodné. Zřídka byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení nukleosidových nebo nukleotidových analogů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou terapii u těhotných žen pro zamezení vertikálního přenosu HIV.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení cART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení cART. Relevantní příklady zahrnují cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby.

Pacienti s HIV-1 s prokázanými mutacemi

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva nemá být podáván pacientům s infekcí HIV-1 s prokázanou mutací *K65R*, kteří již užívali antiretrovirotika (viz bod 5.1).

Terapie trojkombinací nukleosidů

Byla hlášena vysoká míra virologického selhání a vzniku rezistence v časně fázi, když byl tenofovir-disoproxil kombinován s lamivudinem a abakavirem stejně jako s lamivudinem a didanosinem v režimu s podáváním jednou denně. Stejně problémy je proto možné pozorovat, pokud je přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva podáván se třetím nukleosidovým analogem.

Oportunní infekce

U pacientů, kterým je podáván přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva nebo kteří podstupují jinou antiretrovirovou terapii, se mohou rozvinout oportunní infekce nebo mohou nastat jiné komplikace HIV infekce. Proto mají být pod pečlivým klinickým dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s onemocněními souvisejícími s HIV.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici cART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají obtíže při pohybu.

Nefrotoxicita

Po uvedení na trh byly u přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid hlášeny případy poruchy funkce ledvin, včetně akutního selhání ledvin a proximální renální tubulopatie. Možné riziko nefrotoxicity vyplývající z chronické expozice nízkým hladinám tenofoviru v důsledku dávkování tenofovir-alafenamidu nelze vyloučit (viz bod 5.3).

Doporučuje se, aby byla u všech pacientů před léčbou nebo při zahájení léčby kombinací emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu vyhodnocena funkce ledvin a aby byla u všech pacientů dle klinické potřeby sledována také v průběhu léčby. Pokud u pacienta dojde ke klinicky významnému zhoršení funkce ledvin nebo se vyskytnou známky proximální renální tubulopatie, je nutné zvážit ukončení léčby přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva.

Pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze

Obecně se nemá přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva podávat dospělým v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze. Lze jej však použít, pokud potenciální přínosy převažují nad možnými riziky (viz bod 4.2). Ve studii emtricitabinu + tenofovir-alafenamidu v kombinaci s elvitegravirem + kobicistatem podávanými ve formě tablet s fixní kombinací (E/C/F/TAF) dospělým pacientům infikovaným HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze byla účinnost zachována po dobu 48 týdnů, ale expozice emtricitabinu byla významně vyšší než u pacientů s normální renální funkcí. Ačkoli nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy, důsledky zvýšené expozice emtricitabinu zůstávají neznámé (viz body 4.8 a 5.2).

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Současné podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva s některými antikonvulzivy (např. karbamazepinem, oxkarbazepinem, fenobarbitalem a fenytoinem), antimykobakteriálními léčivy

(např. rifampicinem, rifabutinem, rifapentinem), třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) a inhibitory proteázy (IP) HIV jinými než atazanavirem, lopinavirem a darunavirem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva nemá být podáván současně s léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-alafenamid, tenofovir-disoproxil, emtricitabin, lamivudin nebo adefovir-dipivoxil.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva nemá být podáván současně s léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-alafenamid, tenofovir-disoproxil, emtricitabin, lamivudin nebo adefovir-dipivoxil.

Emtricitabin

In vitro a klinické farmakokinetické studie lékových interakcí prokázaly nízký potenciál interakcí zprostředkovaných CYP při podávání emtricitabinu s dalšími léčivými přípravky. Současné podávání emtricitabinu s léčivými přípravky, které jsou vylučovány aktivní tubulární sekrecí, může zvýšit koncentrace emtricitabinu a/nebo souběžně podávaného léčivého přípravku. Léčivé přípravky, které snižují renální funkci, mohou zvyšovat koncentrace emtricitabinu.

Tenofovir-alafenamid

Tenofovir-alafenamid je transportován P-glykoproteinem (P-gp) a proteinem rezistence karcinomu prsu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Léčivé přípravky, které silně ovlivňují aktivitu P-gp a BCRP, mohou vést ke změnám absorpce tenofovir-alafenamidu. Předpokládá se, že léčivé přípravky, které indukují aktivitu P-gp (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital), snižují absorpci tenofovir-alafenamidu, což může mít za následek snížené plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu a může to vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva a vývoji rezistence.

Předpokládá se, že souběžné podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva s jinými léčivými přípravky, které inhibují aktivitu P-gp a BCRP (např. kobicistatem, ritonavirem, cyklosporinem), zvyšuje absorpci a plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu. Na základě údajů ze studie *in vitro* se nepředpokládá, že by souběžné podávání tenofovir-alafenamidu a inhibitorů xantinoxidázy (např. febuxostatu) zvyšovalo systémovou expozici tenofoviru *in vivo*.

Tenofovir-alafenamid není inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6 *in vitro*. Není inhibitorem ani induktorem CYP3A *in vivo*. Tenofovir-alafenamid je substrátem OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*. Distribuce tenofovir-alafenamidu v těle může být ovlivněna aktivitou OATP1B1 a OATP1B3.

Další interakce

Tenofovir-alafenamid není inhibitorem humánní uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1 *in vitro*. Není známo, zda je tenofovir-alafenamid inhibitorem jiných UGT enzymů. Emtricitabin nezpůsoboval inhibiči glukuronidační reakce nespecifického substrátu UGT *in vitro*.

Interakce mezi složkami přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva a možnými souběžně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 2 (nárůst je označen „↑“, snížení „↓“, beze

změny „↔“). Popisované interakce jsou založeny na studiích provedených s kombinací emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu a/nebo se složkami této kombinace jako jednotlivými látkami a/nebo s jejich kombinacemi, nebo se jedná o možné lékové interakce, ke kterým může dojít s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva.

Tabulka 2: Interakce mezi jednotlivými složkami přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
ANTIINFECTIVA		
Antimykotika		
Ketokonazol Itrakonazol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Souběžné podávání ketokonazolu nebo itrakonazolu, které jsou silnými inhibitory P-gp, může zvyšovat plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu.	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je 200/10 mg jednou denně.
Flukonazol Isavukonazol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Souběžné podávání flukonazolu nebo isavukonazolu může zvyšovat plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu.	Dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se řídí podle souběžně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
Antimykobakteriální léčiva		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Souběžné podávání rifampicinu, rifabutinu a rifapentinu, které jsou všechny induktory P-gp, může snižovat plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence.	Souběžné podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva a rifabutinu, rifampicinu nebo rifapentinu se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Léčivé přípravky proti viru hepatitidy C		
Ledipasvir (90 mg jednou denně)/sofosbuvir (400 mg jednou denně), emtricitabin (200 mg jednou denně) / tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně) ³	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29%</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS 331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Není nutná žádná úprava dávky ledipasviru nebo sofosbuviru; dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se řídí podle souběžně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
Ledipasvir (90 mg jednou denně) / sofosbuvir (400 mg jednou denně), emtricitabin (200 mg jednou denně) / tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně) ⁴	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS 331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔</p>	Není nutná žádná úprava dávky ledipasviru nebo sofosbuviru; dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se řídí podle souběžně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Sofosbuvir (400 mg jednou denně) / velpatasvir (100 mg jednou denně), emtricitabin (200 mg jednou denně) / tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně) ³	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS 331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%</p>	Není nutná žádná úprava dávky sofosbuviru, velpatasviru nebo voxilapreviru. Dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se řídí podle souběžně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg jednou denně) ⁷ / emtricitabin (200 mg jednou denně)/ tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně) ³	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27%</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS 331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%</p>	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg jednou denně) ⁷ /emtricitabin (200 mg jednou denně)/tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně) ⁴	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS 331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%</p>	Není nutná žádná úprava dávky sofosbuviru, velpatasviru nebo voxilapreviru. Dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se řídí podle souběžně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
ANTIRETROVIROTIKA		
Inhibitory HIV proteázy		
Atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg)	<p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je 200/10 mg jednou denně.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg)	<p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je 200/10 mg jednou denně.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Darunavir/ kobicistat (800/150 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně) ⁵	<p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je 200/10 mg jednou denně.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně)	<p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je 200/10 mg jednou denně.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně)	<p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je 200/10 mg jednou denně.
Tipranavir/ritonavir	<p>Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva.</p> <p>Tipranavir/ritonavir indukují P-gp. Předpokládá se, že při použití tipranaviru/ritonaviru v kombinaci s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se expozice tenofovir-alafenamidu snižuje.</p>	Souběžné podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se nedoporučuje.
Jiné inhibitory proteázy	Účinek není známý.	Nejsou k dispozici žádné údaje, na základě kterých by bylo možné doporučit dávkování při souběžném podávání s jinými inhibitory proteáz.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Jiná HIV antiretrovirotika		
Dolutegravir (50 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně) ³	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je 200/25 mg jednou denně.
Rilpivirin (25 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně)	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je 200/25 mg jednou denně.
Efavirenz (600 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (40 mg jednou denně) ⁴	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je 200/25 mg jednou denně.
Maravirok Nevirapin Raltegravir	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Neočekává se, že expozice tenofovir-alafenamidu bude ovlivněna maravirokem, nevirapinem nebo raltegravirem, ani se neočekává, že ovlivní metabolické a exkreční cesty, které jsou relevantní pro maravirok, nevirapin nebo raltegravir.	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je 200/25 mg jednou denně.
ANTI-KONVULZIVA		
Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Souběžné podávání oxkarbazepinu, fenobarbitalu nebo fenytoinu, které jsou všechny induktory P-gp, může snižovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence.	Souběžné podávání oxkarbazepinu, fenobarbitalu nebo fenytoinu s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Karbamazepin (titrovaný od 100 mg do 300 mg dvakrát denně), emtricitabin/tenofovir-alafenamid (200 mg/25 mg jednou denně) ^{5,6}	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Souběžné podávání karbamazepinu, který je induktorem P-gp, snižuje plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence.	Souběžné podávání karbamazepinu s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se nedoporučuje.
ANTIDEPRESIVA		
Sertralin (50 mg jednou denně), tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně) ³	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Není nutná žádná úprava dávky sertralinu; dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se řídí podle souběžně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Souběžné podávání třezalky tečkované, která je induktorem P-gp, může snižovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence.	Souběžné podávání přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva s třezalkou tečkovanou se nedoporučuje
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Souběžné podávání cyklosporinu, který je silným inhibítozem P-gp, může zvyšovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu.	Doporučená dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva je 200/10 mg jednou denně.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jednou denně), ethinylestradiol (0,025 mg jednou denně), emtricitabin/tenofovir-alafenamid (200/25 mg jednou denně) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔	Není nutná žádná úprava dávky norgestimátu/ethinylestradiolu; dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se řídí podle souběžně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti ¹	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ²	Doporučení týkající se souběžného podávání s přípravkem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
	C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Perorálně podávaný midazolam (2,5 mg jednorázová dávka), tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávky midazolamu; dávka přípravku Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se řídí podle souběžně podávaného antiretrovirotika (viz bod 4.2).
Intravenózně podávaný midazolam (1 mg jednorázová dávka), tenofovir-alafenamid (25 mg jednou denně)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ V případě, že jsou uvedeny dávky, jsou to dávky použité ve studiích lékových interakcí.

² V případě, že jsou k dispozici údaje ze studií lékových interakcí.

³ Studie provedená s použitím tablet s fixní kombinací elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu.

⁴ Studie provedená s použitím tablet s fixní kombinací emtricitabinu/rilpivirinu/tenofovir-alafenamidu.

⁵ Studie provedená s kombinovanou tabletou obsahující emtricitabin a tenofovir-alafenamid-fumarát.

⁶ Emtricitabin/tenofovir-alafenamid byl v této studii užíván s jídlem.

⁷ Studie prováděná s dodatečným voxilaprevirem 100 mg k dosažení expozičních úrovní voxilapreviru, které se očekávají u pacientů infikovaných HCV.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné dostatečné a dobře kontrolované studie kombinace emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu nebo jejich složek u těhotných žen. Údaje o podávání tenofovir-alafenamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných ukončených těhotenství) však nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu ve spojení s emtricitabinem.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky emtricitabinu s ohledem na parametry fertility, těhotenství, fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Studie tenofovir-alafenamidu na zvířatech neprokázaly žádné škodlivé účinky na parametry fertility, těhotenství nebo fetální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva se má používat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje jeho potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se tenofovir-alafenamid vylučuje do lidského mateřského mléka. Emtricitabin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování tenofoviru do mateřského mléka.

Informace o účincích emtricitabinu a tenofoviru na novorozence/kojence nejsou dostatečné. Proto se přípravek Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva v období kojení nemá podávat.

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

Fertilita

O účincích kombinace emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Ve studiích na zvířatech nebyly zjištěny žádné účinky emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu na páření nebo parametry fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Emtricitabine/Tenofovir afafenamide Zentiva má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni o tom, že při léčbě kombinací emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu byly zaznamenány závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z bezpečnostních dat napříč všemi klinickými hodnoceními fáze 2 a 3, ve kterých dostávali pacienti infikovaní HIV-1 léčivé přípravky obsahující emtricitabin a tenofovir-afafenamid, a ze zkušeností získaných po uvedení na trh. V klinických hodnoceních s dosud neléčenými dospělými pacienty, kteří dostávali emtricitabin a tenofovir-afafenamid s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovir-afafenamid (ve formě fumarátu) 10 mg (E/C/F/TAF) po 144 týdnů, byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky průjem (7 %), nauzea (11 %) a bolest hlavy (6 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 3 jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabulka 3: Tabulkový seznam nežádoucích účinků¹

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Méně časté:	anemie ²
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté:	abnormální sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté:	bolest hlavy, závrať
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté:	nauzea
Časté:	průjem, zvracení, bolest břicha, flatulence
Méně časté:	dyspepsie
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Časté:	vyrážka
Méně časté:	angioedém ^{3,4} , svědění, urtikarie ⁴
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Méně časté:	artralgie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté:	únava

¹ S výjimkou angioedému, anemie a urtikarie (viz poznámky pod čarou 2, 3 a 4) byly všechny nežádoucí účinky identifikovány na základě klinických hodnocení s přípravky obsahujícími F/TAF. Frekvence byly odvozeny

z klinických hodnocení fáze 3 se 144 týdnů trvající léčbou E/C/F/TAF u 866 dosud neléčených dospělých pacientů (GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111).

² Tento nežádoucí účinek nebyl pozorován v klinických hodnoceních s přípravky obsahujícími F/TAF, ale byl identifikován v klinických hodnoceních nebo během sledování po uvedení na trh u emtricitabinu při jeho použití s jinými antiretrovirovými léky.

³ Tento nežádoucí účinek byl identifikován během sledování po uvedení na trh u přípravků obsahujících emtricitabin.

⁴ Tento nežádoucí účinek byl identifikován během sledování po uvedení na trh u přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom imunitní reaktivity

Při zahájení léčby cART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici cART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Změny lipidových parametrů

Ve studiích u dosud neléčených pacientů bylo u obou léčebných skupin s tenofovir-alafenamid-fumarátem a tenofovir-disoproxil-fumarátem ve 144. týdnu pozorováno zvýšení oproti výchozímu stavu při vyšetření lipidových parametrů nalačno (celkový cholesterol, přímý LDL-cholesterol a HDL cholesterol a triacylglyceroly). Medián zvýšení oproti výchozímu stavu byl ve 144. týdnu vyšší u parametrů ve skupině s E/C/F/TAF v porovnání se skupinou s elvitegravirem 150 mg/kobicistatem 150 mg/emtricitabinem 200 mg/tenofovir-disoproxilem (ve formě fumarátu) 245 mg (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ pro rozdíl mezi léčebnými skupinami u celkového cholesterolu nalačno, přímého LDL a HDL cholesterolu a triacylglycerolů). Medián (Q1, Q3) změny oproti výchozímu stavu v poměru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu ve 144. týdnu byl 0,2 (-0,3; 0,7) ve skupině s E/C/F/TAF a 0,1 (-0,4; 0,6) ve skupině s E/C/F/TDF ($p = 0,006$ pro rozdíl mezi léčebnými skupinami).

Ve studii s virologicky suprimovanými pacienty, kteří byli převedeni z emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu na emtricitabin a tenofovir-alafenamid-fumarát při ponechání třetí antiretrovirové látky (studie GS-US-311-1089), bylo pozorováno zvýšení lipidových parametrů nalačno oproti výchozímu stavu, celkového cholesterolu, přímého LDL cholesterolu a triacylglycerolů ve skupině s kombinací emtricitabinu a tenofovir-alafenamid-fumarátu v porovnání s malou změnou ve skupině s emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem ($p \leq 0,009$ pro rozdíl mezi léčebnými skupinami u změny oproti výchozímu stavu). V případě mediánu hodnot HDL cholesterolu a glukózy nalačno nebo v poměru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu nalačno došlo v obou léčebných skupinách v 96. týdnu jen k malé změně oproti výchozímu stavu. Žádná změna nebyla považována za klinicky významnou.

Ve studii s virologicky suprimovanými dospělými pacienty došlo v lipidových parametrech při převedení z abakaviru/lamivudinu na kombinaci emtricitabinu a tenofovir-alafenamid-fumarátu při ponechání třetího antiretrovirového léku k minimálním změnám (studie GS-US-311-1717).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové terapie může stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu byla hodnocena po dobu 48 týdnů v otevřené klinické

studii (GS-US-292-0106), ve které dosud neléčení pediatričtí pacienti ve věku od 12 do < 18 let infikovaní HIV-1 dostávali emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací. Bezpečnostní profil emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu podávaného s elvitegravirem a kobicistatem u 50 dospívajících pacientů byl podobný jako u dospělých (viz bod 5.1).

Další zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu byla hodnocena po dobu 144 týdnů v otevřeném klinickém hodnocení (GS-US-292-0112), v němž 248 pacientů infikovaných HIV-1, kteří buď dosud nebyli léčeni (n = 6) nebo byli virologicky suprimováni (n = 242) a měli lehkou až středně těžkou poruchu funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace podle Cockcroftovy-Gaultovy metody [eGFR_{CG}]: 30–69 ml/min), dostávali emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací. Bezpečnostní profil u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byl podobný jako u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 5.1).

Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu byla hodnocena po dobu 48 týdnů v jednoramenné, otevřené klinické studii (GS-US-292-1825), v níž 55 virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze dostávalo emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací. U pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze, kteří dostávali emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací, nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy (viz bod 5.2).

Pacienti souběžně infikovaní HIV a HBV

Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid [E/C/F/TAF]) byla hodnocena u 72 pacientů se souběžnou infekcí HIV/HBV, kteří dostávali léčbu HIV v otevřené klinické studii (GS-US-292-1249) do 48. týdne, kdy byli pacienti převedeni z jiného antiretrovirového režimu (který u 69 ze 72 pacientů zahrnoval tenofovir-disoproxil-fumarát [TDF]) na E/C/F/TAF. Na základě těchto omezených údajů byl bezpečnostní profil emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací u pacientů souběžně infikovaných HIV/HBV podobný tomu u pacientů s monoinfekcí HIV-1 (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8). Léčba předávkování kombinací emtricitabinu a tenofovir-alafenamid-fumarátu sestává z celkových podpůrných opatření, zahrnujících monitorování základních životních funkcí a rovněž sledování klinického stavu pacienta.

Emtricitabin může být odstraněn hemodialýzou, při které se odstraní přibližně 30 % dávky

emtricitabinu během 3hodinové dialýzy, pokud je zahájena do 1,5 hodiny od podání emtricitabinu. Tenofovir je účinně odstraněn hemodialýzou s extrakčním koeficientem přibližně 54 %. Není známo, zda může být emtricitabin nebo tenofovir odstraněn peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace. ATC kód: J05AR17.

Mechanismus účinku

Emtricitabin je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI) a nukleosidový analog 2'-deoxycytidinu. Emtricitabin je fosforylován buněčnými enzymy na emtricitabin-trifosfát. Emtricitabin-trifosfát inhibuje replikaci HIV prostřednictvím inkorporace do deoxyribonukleové kyseliny (DNA) viru pomocí reverzní transkriptázy (RT) HIV, což vede k ukončení řetězce DNA. Emtricitabin působí proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Tenofovir-alafenamid je nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (NtRTI) a fosfonamidátové prolečivo tenofoviru (analog 2'-deoxyadenosin-monofosfátu). Tenofovir-alafenamid proniká do buněk a v důsledku zvýšené plazmatické stability a intracelulární aktivace přes hydrolýzu katepsinem A je tenofovir-alafenamid účinnější než tenofovir-disoproxil-fumarát při koncentrování tenofoviru v mononukleárních buňkách periferní krve (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*, PBMC) nebo dalších cílových buňkách HIV zahrnujících lymfocyty a makrofágy. Intracelulární tenofovir je následně fosforylován na farmakologicky aktivní metabolit tenofovir-difosfát. Tenofovir-difosfát inhibuje replikaci HIV inkorporací do DNA viru pomocí HIV RT, což vede k ukončení řetězce DNA.

Tenofovir působí proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Antivirová aktivita *in vitro*

Emtricitabin a tenofovir-alafenamid vykazovaly v buněčné kultuře synergickou antivirovou aktivitu. Nebyl pozorován žádný antagonismus, pokud byl emtricitabin nebo tenofovir-alafenamid kombinován s jinými antiretrovirotiky.

Antivirová aktivita emtricitabinu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, buněčné linii MAGI CCR5 a na PBMC. Hodnoty koncentrace vyvolávající 50% účinek (EC_{50}) pro emtricitabin byly v rozmezí 0,0013 až 0,64 μ M. Emtricitabin vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči kmenům HIV-1 A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 0,075 μ M) a vůči HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 1,5 μ M).

Antivirová aktivita tenofovir-alafenamidu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 podtypu B byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, PBMC, primárních monocytech / makrofázích a na CD4⁺-T lymfocytech. Hodnoty EC_{50} pro tenofovir-alafenamid byly v rozmezí 2,0 až 14,7 nM. Tenofovir-alafenamid vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči všem kmenům skupiny HIV-1 (M, N a O), včetně podtypů A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,10 až 12,0 nM) a vůči HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,91 až 2,63 nM).

Rezistence

In vitro

Snížená citlivost na emtricitabin souvisí s mutacemi M184V/I u HIV-1 RT.

Izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí na tenofovir-alafenamid exprimují mutaci K65R v HIV-1 RT; kromě toho byla přechodně pozorována mutace K70E v HIV-1 RT.

Dosud neléčení pacienti

Ve sdružené analýze pacientů, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirotiky a užívali emtricitabin a tenofovir-afafenamid (10 mg) podávaný s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací v klinických hodnoceních fáze 3 GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111, byla provedena analýza genotypů na plazmatických izolátech HIV-1 všech pacientů s hladinou HIV-1 RNA ≥ 400 kopií/ml při potvrzeném virologickém selhání, ve 144. týdnu nebo v době předčasného ukončení podávání hodnoceného léku. Do 144. týdne byl pozorován vývoj jedné nebo více primárních mutací spojených s rezistencí na emtricitabin, tenofovir-afafenamid nebo elvitegravir u izolátů HIV-1 od 12 z 22 pacientů s hodnotitelnými genotypovými daty z párových výchozích izolátů a izolátů po selhání léčby E/C/F/TAF (12 z 866 pacientů [1,4 %]) v porovnání s 12 z 20 izolátů po selhání léčby od pacientů s hodnotitelnými genotypovými daty ve skupině E/C/F/TDF (12 z 867 pacientů [1,4 %]). U pacientů ve skupině E/C/F/TAF byly mutace, které se nově objevily, M184V/I (n = 11) a K65R/N (n = 2) v RT a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) a N155H (n = 2) v integráze. V izolátech HIV-1 od 12 pacientů s vývojem rezistence ze skupiny E/C/F/TDF se objevily mutace M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) a L210W (n = 1) v RT a E92/Q/V (n = 4) a Q148R (n = 2) a N155H/S (n = 3) v integráze. U většiny izolátů HIV-1 od pacientů z obou léčebných skupin, u nichž se vyvinuly mutace v integráze rezistentní na elvitegravir, se vyvinuly také mutace v RT rezistentní na emtricitabin.

U pacientů souběžně infikovaných HIV a HBV

V klinické studii virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV a souběžně s chronickou hepatitidou B, kteří užívali emtricitabin a tenofovir-afafenamid podávaný s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací (E/C/F/TAF) po dobu 48 týdnů (GS-US-292-1249, n = 72), byli 2 pacienti způsobilí pro analýzu rezistence. U těchto 2 pacientů nebyla u HIV-1, ani u HBV zjištěna žádná substituce aminokyselin spojená s rezistencí na kteroukoli ze složek E/C/F/TAF.

Zkřížená rezistence u dosud neléčených nebo virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV-1

Viry rezistentní na emtricitabin se substitucí M184V/I byly zkříženě rezistentní na lamivudin, ale uchovaly si citlivost na didanosin, stavudin, tenofovir a zidovudin.

Mutace K65R a K70E vedou ke snížené citlivosti na abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin a tenofovir, ale ponechávají citlivost na zidovudin.

HIV-1 rezistentní na více nukleosidů s mutací T69S zahrnující dvojitou inzerci nebo s komplexem mutací Q151M zahrnujícím mutaci K65R vykazoval sníženou citlivost na tenofovir-afafenamid.

Klinické údaje

Nejsou k dispozici žádné studie bezpečnosti a účinnosti s kombinací emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu u dosud neléčených pacientů.

Klinická účinnost kombinace emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu byla stanovena na základě studií prováděných s emtricitabinem a tenofovir-afafenamidem podávanými s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací E/C/F/TAF.

Dosud neléčení pacienti infikovaní HIV-1

V klinických hodnoceních GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě buď emtricitabinem 200 mg a tenofovir-afafenamidem 10 mg (n = 866) jednou denně, nebo emtricitabinem 200 mg + tenofovir-disoproxilem (ve formě fumarátu) 245 mg (n = 867) jednou denně, přičemž obě tyto kombinace byly podávány spolu s elvitegravirem 150 mg + kobicistatem 150 mg ve formě tablet s fixní kombinací. Průměrný věk pacientů byl 36 let (rozmezí hodnot: 18–76), 85 % byli muži, 57 % byli běloši, 25 % byli černoši a 10 % byli Asijci. Devatenáct procent pacientů byli Hispánci/Latinoameričané. Průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla $4,5 \log_{10}$ kopií/ml (rozmezí hodnot: 1,3–7,0) a 23 % pacientů mělo výchozí virovou nálož $> 100\,000$ kopií/ml. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 427 buněk/mm³ (rozmezí hodnot: 0–1 360) a 13 % pacientů mělo počet CD4+ buněk < 200 buněk/mm³.

Kombinace E/C/F/TAF prokázala ve 144. týdnu statistickou superioritu při dosahování koncentrace HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v porovnání s kombinací E/C/F/TDF. Procentuální rozdíl činil 4,2 % (95. CI: 0,6 % až 7,8 %). Sdružené výsledky léčby ve 48. a 144. týdnu jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Sdružené virologické výsledky léčby z klinických hodnocení GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 ve 48. a 144. týdnu^{a,b}

	48. týden		144. týden	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Rozdíl mezi léčbami	2,0 % (95% CI: -0,7 % až 4,7 %)		4,2 % (95% CI: 0,6 % až 7,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Žádná virologická data ve 48. nebo 144. týdnu	4 %	6 %	11 %	16 %
Hodnocený přípravek ukončen kvůli nežádoucím příhodám nebo úmrtí ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Hodnocený přípravek ukončen z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále užívá hodnocený přípravek	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Podíl (%) pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle podskupiny				
Věk				
< 50 let	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 let	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Pohlaví				
Muž	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Žena	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Rasa				
Černošská	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Jiná než černošská	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Výchozí virová nálož				
≤ 100 000 kopií/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 kopií/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Výchozí počet CD4+ buněk				
< 200 buněk/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 buněk/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
HIV-1 RNA < 20 kopií/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Rozdíl mezi léčbami	0,4 % (95% CI: -3,0 % až 3,8 %)		5,4 % (95% CI: 1,5 % až 9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát

^a Období 48. týdne je doba od 294. do 377. dne (včetně); období 144. týdne je doba od 966. do 1049. dne (včetně).

^b V obou klinických hodnoceních byli pacienti stratifikováni podle výchozí hodnoty HIV-1 RNA (≤ 100 000 kopií/ml, > 100 000 kopií/ml až ≤ 400 000 kopií/ml nebo > 400 000 kopií/ml), podle počtu CD4+ buněk (< 50 buněk/μl, 50–199 buněk/μl nebo ≥ 200 buněk/μl) a podle regionu (USA nebo mimo USA).

^c Zahnuje pacienty, kteří měli ≥ 50 kopií/ml ve 48. nebo 144. týdnu; pacienty, kteří předčasně ukončili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti; pacienty, kteří ukončili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím příhodám, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době ukončení vykazovali

- virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.
- ^d Zahrnuje pacienty, kteří ukončili léčbu kvůli nežádoucím příhodám či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.
- ^e Zahrnuje pacienty, kteří ukončili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím příhodám, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě v průběhu následného sledování atd.

Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk oproti výchozímu stavu bylo 230 buněk/mm³ u pacientů užívajících E/C/F/TAF a 211 buněk/mm³ u pacientů užívajících E/C/F/TDF ($p = 0,024$) ve 48. týdnu a 326 buněk/mm³ u pacientů užívajících E/C/F/TAF a 305 buněk/mm³ u pacientů užívajících E/C/F/TDF ($p = 0,06$) ve 144. týdnu.

Klinická účinnost kombinace emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu u dosud neléčených pacientů byla stanovena také na základě klinického hodnocení prováděného s emtricitabinem a tenofovir-afafenamidem (10 mg) podávanými s darunavirem (800 mg) a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací (D/C/F/TAF). V klinickém hodnocení GS-US-299-0102 byli pacienti randomizováni v poměru 2 : 1 buď k užívání fixní kombinace D/C/F/TAF jednou denně ($n = 103$), nebo k užívání darunaviru a kobicistatu a emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu jednou denně ($n = 50$). Podíly pacientů s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kopií/ml a < 20 kopií/ml jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Virologické výsledky léčby z klinického hodnocení GS-US-299-0102 ve 24. a 48. týdnu^a

	24. týden		48. týden	
	D/C/F/TAF ($n = 103$)	Darunavir, kobicistat a emtricitabin / tenofovir-disoproxil- fumarát ($n = 50$)	D/C/F/TAF ($n = 103$)	Darunavir, kobicistat a emtricitabin / tenofovir-disoproxil- fumarát ($n = 50$)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Rozdíl mezi léčbami	3,3 % (95% CI: -11,4 % až 18,1 %)		-6,2 % (95% CI: -19,9 % až 7,4 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml ^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Žádná virologická data ve 48. týdnu	5 %	2 %	8 %	4 %
Hodnocený přípravek ukončen kvůli nežádoucím příhodám nebo úmrtí ^c	1 %	0	1 %	2 %
Hodnocený přípravek ukončen z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále užívá hodnocený přípravek	0	0	0	0
HIV-1 RNA < 20 kopií/ml	55 %	62 %	63 %	76 %
Rozdíl mezi léčbami	-3,5 % (95% CI: -19,8 % až 12,7 %)		-10,7 % (95% CI: -26,3 % až 4,8 %)	

D/C/F/TAF = darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-afafenamid

^a Období 48. týdne je doba od 294. do 377. dne (včetně).

^b Zahrnuje pacienty, kteří měli ≥ 50 kopií/ml ve 48. týdnu; pacienty, kteří předčasně ukončili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti; pacienty, kteří ukončili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím

příhodám, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době ukončení vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

^c Zahrnuje pacienty, kteří ukončili léčbu kvůli nežádoucím příhodám či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.

^d Zahrnuje pacienty, kteří ukončili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím příhodám, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě v průběhu následného sledování atd.

Pacienti infikovaní HIV-1 s virologickou supresí

V klinickém hodnocení GS-US-311-1089 byla hodnocena bezpečnost a účinnost převedení z emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu na kombinaci emtricitabinu a tenofovir-alafenamid-fumarátu při zachování užívání třetího antiretrovirotika v randomizovaném, dvojité zaslepeném klinickém hodnocení u virologicky suprimovaných dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (n = 663). Pacienti museli být před vstupem do studie stabilně suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) na svém výchozím režimu po dobu minimálně 6 měsíců a museli mít HIV-1 bez mutací rezistentních na emtricitabin nebo tenofovir-alafenamid. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď k převedení na kombinaci emtricitabinu a tenofovir-alafenamid-fumarátu (n = 333), nebo k pokračování užívání svého výchozího režimu obsahujícího emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (n = 330). Pacienti byli stratifikováni podle třídy třetí látky, kterou obsahoval jejich předchozí režim léčby. Ve výchozím stavu užívalo 46 % pacientů emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát v kombinaci s potencovaným IP a 54 % pacientů užívalo emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát v kombinaci s nepotencovanou třetí látkou.

Výsledky léčby v klinickém hodnocení GS-US-311-1089 do 48. a 96. týdne jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Virologické výsledky léčby z klinického hodnocení GS-US-311-1089 ve 48.^a a 96. týdnu^b

	48. týden		96. týden	
	Režim s emtricitabinem/tenofovir-alafenamid-fumarátem (n = 333)	Režim s emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem (n = 330)	Režim s emtricitabinem/tenofovir-alafenamid-fumarátem (n = 333)	Režim s emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Rozdíl mezi léčbami	1,3 % (95% CI: -2,5 % až 5,1 %)		-0,5 % (9 % CI: -5,3 % až 4,4 %)	
HIV-1 RNA \geq 50 kopií/ml^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Žádná virologické údaje ve 48. nebo 96. týdnu	5 %	5 %	9 %	10 %
Hodnocený přípravek ukončen kvůli nežádoucím příhodám nebo úmrtí ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Hodnocený přípravek ukončen z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^c	3 %	5 %	7 %	9 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále užívá hodnocený přípravek	< 1 %	0	0	< 1 %
Podíl (%) pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle předchozího režimu léčby				
Potencované IP	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Jiné třetí látky	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

IP = inhibitor proteázy

- ^a Období 48. týdne je doba od 294. do 377. dne (včetně).
- ^b Období 96. týdne je doba od 630. do 713. dne (včetně).
- ^c Zahrnuje pacienty, kteří měli ≥ 50 kopií/ml ve 48. týdnu nebo 96. týdnu; pacienty, kteří předčasně ukončili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti; pacienty, kteří ukončili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím příhodám, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době ukončení vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.
- ^d Zahrnuje pacienty, kteří ukončili léčbu kvůli nežádoucím příhodám či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.
- ^e Zahrnuje pacienty, kteří ukončili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím příhodám, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě v průběhu následného sledování atd.

V klinickém hodnocení GS-US-311-1717 byli pacienti, kteří byli virologicky suprimováni (RNA HIV-1 < 50 kopií/ml) při léčbě režimem obsahujícím abakavir/lamivudin po dobu nejméně 6 měsíců, randomizováni v poměru 1 : 1 buď k převedení na kombinaci emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu (n = 280) za ponechání třetí látky použité ve výchozím stavu, anebo k pokračování ve výchozím režimu obsahujícím abakavir/lamivudin (n = 276).

Pacienti byli stratifikováni podle třídy třetí látky v jejich předchozím léčebném režimu. Ve výchozím stavu užívalo 30 % pacientů abakavir/lamivudin v kombinaci s potencovaným inhibitorem proteázy a 70 % pacientů užívalo abakavir/lamivudin v kombinaci s nepotencovanou třetí látkou. Míra virologické úspěšnosti ve 48. týdnu byla: u režimu obsahujícího kombinaci emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu: 89,7 % (227 z 253 subjektů); u režimu obsahujícího abakavir/lamivudin: 92,7 % (230 z 248 subjektů). V 48. týdnu bylo převedení na režim obsahující kombinaci emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu non-inferiorní v porovnání s ponecháním výchozího režimu obsahujícího abakavir/lamivudin co se týče udržení hodnoty RNA HIV-1 < 50 kopií/ml.

Pacienti infikovaní HIV-1 s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin

V klinickém hodnocení GS-US-292-0112 byla hodnocena účinnost a bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu v otevřeném klinickém hodnocení, v němž 242 pacientů infikovaných HIV-1 s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min) bylo převedeno na emtricitabin a tenofovir-afafenamid (10 mg) podávané s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací. Pacienti byli virologicky suprimováni (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) po dobu minimálně 6 měsíců před převedením.

Průměrný věk byl 58 let (rozmezí hodnot: 24–82), s 63 pacienty (26 %), kteří byli ve věku ≥ 65 let. Sedmdesát devět procent byli muži, 63 % byli běloši, 18 % byli černoši a 14 % byli Asijci. Třináct procent pacientů byli Hispánci/Latinoameričané. Ve výchozím stavu byl medián eGFR 56 ml/min a 33 % pacientů mělo eGFR 30 až 49 ml/min. Průměrný výchozí počet CD4⁺ buněk byl 664 buněk/mm³ (rozmezí hodnot: 126–1 813).

Ve 144. týdnu si 83,1 % (197/237 pacientů) udrželo HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po převedení na emtricitabin a tenofovir-afafenamid podávané s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací.

V klinickém hodnocení GS-US-292-1825 byla hodnocena účinnost a bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu podávaných s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací v jednoramenném, otevřeném klinickém hodnocení, v němž bylo zařazeno 55 dospělých pacientů infikovaných HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze po dobu minimálně 6 měsíců před převedením na emtricitabin a tenofovir-afafenamid podávané s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací. Pacienti byli před převedením virologicky suprimováni (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) po dobu minimálně 6 měsíců.

Průměrný věk byl 48 let (rozmezí hodnot: 23–64). Sedmdesát šest procent byli muži, 82 % byli černoši a 18 % byli běloši. Patnáct procent pacientů byli Hispánci/Latinoameričané. Průměrný výchozí počet CD4⁺ buněk byl 545 buněk/mm³ (rozmezí hodnot: 205–1 473). Ve 48. týdnu mělo po převedení na emtricitabin a tenofovir-afafenamid podávané s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací 81,8 % (45/55 pacientů) nadále hladinu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml. U pacientů, kteří byli

převedení, nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v laboratorních vyšetřeních lipidových parametrů nalačno.

Pacienti souběžně infikovaní HIV a HBV

V otevřeném klinickém hodnocení GS-US-292-1249 byla hodnocena účinnost a bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu podávaných s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací (E/C/F/TAF) u dospělých pacientů souběžně infikovaných HIV-1 a virem chronické hepatitidy B. Ze 72 pacientů bylo 69 předtím léčeno antivirotyky obsahujícími TDF. Na začátku léčby E/C/F/TAF byl u 72 pacientů suprimován HIV (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) nejméně po dobu 6 měsíců, a to se supresí DNA HBV či bez ní, a tito pacienti měli kompenzované jaterní funkce. Průměrný věk byl 50 let (rozmezí hodnot: 28–67), 92 % pacientů byli muži, 69 % pacientů byli běloši, 18 % byli černoši a 10 % byli Asijci. Průměrný počet buněk CD4+ ve výchozím stavu byl 636 buněk/mm³ (rozmezí hodnot: 263–1 498). U 86 % pacientů (62 ze 72) byl suprimován HBV (DNA HBV < 29 IU/ml) a 42 % (30 ze 72) bylo při vstupu HBeAg pozitivních.

Z pacientů, kteří byli ve výchozím stavu HBeAg pozitivní, bylo ve 48. týdnu dosaženo sérokonverze na anti-HBe u 1 ze 30 (3,3 %). Z pacientů, kteří byli ve výchozím stavu HBsAg pozitivní, bylo ve 48. týdnu dosaženo sérokonverze na anti-HBs u 3 ze 70 (4,3 %).

Ve 48. týdnu byl u 92 % pacientů (66 ze 72) udržen počet kopií HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po převedení na emtricitabin a tenofovir-afafenamid podávaný s elvitegravirem a kobicistatem formou tablet s fixní kombinací. Průměrná změna počtu buněk CD4+ oproti výchozímu stavu ve 48. týdnu byla -2 buňky/mm³. Dvaadvadesát procent pacientů (66 ze 72 pacientů) mělo ve 48. týdnu HBV DNA < 29 IU/ml, což bylo zjištěno analýzou typu „missing = failure“ (chybějící údaje = selhání). Z 62 pacientů, u nichž byl při vstupu HBV suprimován, jich 59 zůstalo suprimovaných a u 3 pacientů chyběly údaje. Z 10 pacientů, u nichž nebyl při vstupu HBV suprimován (DNA HBV ≥ 29 IU/ml), u 7 došlo k supresi, u 2 zůstal virus detekovatelný a u 1 pacienta chyběly údaje.

Existují omezené klinické údaje o použití E/C/F/TAF u pacientů souběžně infikovaných HIV/HBV, kteří dosud nebyli léčeni.

Změny v parametrech kostní minerální denzity

V klinických hodnoceních u dosud neléčených pacientů vykazoval emtricitabin + tenofovir-afafenamid podávaný s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací během 144týdenní léčby v porovnání s kombinací E/C/F/TDF menší snížení kostní minerální denzity (*Bone Mineral Density*, BMD) podle analýzy měření proximálního konce femuru a bederní páteře metodou duální rentgenové absorpciometrie (DXA) (proximální konec femuru: průměrná změna -0,8 % oproti -3,4 %, p < 0,001; bederní páteř: průměrná změna -0,9 % vs -3,0 %, p < 0,001). V separátní studii vykazoval emtricitabin + tenofovir-afafenamid podávaný s darunavirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací během 48týdenní léčby také menší snížení BMD (podle analýzy měření proximálního konce femuru a bederní páteře metodou DXA) v porovnání s darunavirem, kobicistatem, emtricitabinem a tenofovir-disoproxil-fumarátem.

Ve studii u virologicky suprimovaných dospělých pacientů bylo 96 týdnů po převedení na kombinaci emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu z režimu obsahujícího TDF zaznamenáno zlepšení BMD v porovnání s minimálními změnami při pokračování režimu obsahujícího TDF podle analýzy měření proximálního konce femuru (průměrná změna v porovnání s výchozím stavem 1,9 % vs. -0,3 %, p < 0,001) a bederní páteře (průměrná změna v porovnání s výchozím stavem 2,2 % oproti -0,2 %, p < 0,001) metodou DXA.

Ve studii u virologicky suprimovaných dospělých pacientů se BMD v průběhu 48 týdnů po převedení z režimu obsahujícího abakavir/lamivudin na kombinaci emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu v porovnání s ponecháním režimu obsahujícího abakavir/lamivudin významně nezměnila, jak bylo zjištěno analýzou měření proximálního konce femuru (průměrná změna v porovnání s výchozím stavem 0,3 % vs. 0,2 %, p = 0,55) a bederní páteře (průměrná změna v porovnání s výchozím stavem 0,1 % vs. < 0,1 %, p = 0,78) metodou DXA.

Změny v parametrech renální funkce

Ve studiích u dosud neléčených pacientů vykazoval emtricitabin+tenofovir-afafenamid podávaný s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací během 144týdenní léčby nižší účinek na parametry renální bezpečnosti (hodnoty eGFR_{CG} a poměr bílkoviny a kreatininu v moči po 144 týdnech léčby a poměr albuminu a kreatininu v moči po 96 týdnech léčby) v porovnání s kombinací E/C/F/TDF. Až do konce 144týdenní léčby žádný z pacientů neukončil léčbu kombinací E/C/F/TAF z důvodu renální nežádoucí příhody vznikající při léčbě, zatímco léčbu kombinací E/C/F/TDF ukončilo 12 pacientů ($p < 0,001$).

V separátní studii u dosud neléčených pacientů vykazoval emtricitabin + tenofovir-afafenamid podávaný s darunavirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací během 48týdenní léčby nižší účinek na parametry renální bezpečnosti v porovnání s darunavirem a kobicistatem podávanými v kombinaci s emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem (viz také bod 4.4).

Ve studii u virologicky suprimovaných dospělých pacientů byly hodnoty tubulární proteinurie u pacientů převedených na režim s kombinací emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu v porovnání s pacienty, u kterých byl ponechán výchozí režim obsahující abakavir/lamivudin, podobné. Ve 48. týdnu byl medián procentuální změny poměru retinol vázajícího proteinu ke kreatininu v moči 4 % ve skupině s kombinací emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu a 16 % u pacientů, jimž byl ponechán režim obsahující abakavir/lamivudin. U poměru beta-2 mikroglobulinu ke kreatininu v moči byl medián procentuální změny 4 % oproti 5 %.

Pediatrická populace

V klinickém hodnocení GS-US-292-0106 byla hodnocena účinnost, bezpečnost a farmakokinetika emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu v otevřené studii, v níž byl podáván 50 dosud neléčeným dospívajícím pacientům infikovaným HIV-1 emtricitabin a tenofovir-afafenamid (10 mg) s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací. Pacienti měli průměrný věk 15 let (rozmezí hodnot: 12–17), 56 % byly ženy, 12 % Asijci a 88 % černoši. Ve výchozím stavu byl medián hladiny plazmatické HIV-1 RNA 4,7 log₁₀ kopií/ml, medián počtu CD4+ buněk byl 456 buněk/mm³ (rozmezí hodnot: 95–1 110) a medián CD4+% byl 23 % (rozmezí hodnot: 7–45 %). Celkem 22 % mělo výchozí plazmatickou hladinu HIV-1 RNA > 100 000 kopií/ml. Ve 48. týdnu dosáhlo 92 % (46/50) hladiny HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, což byla míra odpovědi podobná jako ve studiích s dosud neléčenými dospělými infikovanými HIV-1. Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk oproti výchozímu stavu ve 48. týdnu bylo 224 buněk/mm³. Do 48. týdne nebyla zjištěna nově vzniklá rezistence na E/C/F/TAF.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím kombinaci emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV-1 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je emtricitabin rychle a rozsáhle absorbován, přičemž maximální plazmatické koncentrace jsou dosahovány za 1 až 2 hodiny po podání dávky. Po podání více perorálních dávek emtricitabinu 20 subjektům infikovaným HIV-1 byly maximální (průměr ± SD) plazmatické koncentrace emtricitabinu (C_{max}) v ustáleném stavu $1,8 \pm 0,7$ µg/ml a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase během 24hodinového dávkovacího intervalu (AUC) byla $10,0 \pm 3,1$ µg×h/ml. Průměrná minimální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu za 24 hodin po podání dávky byla rovna nebo vyšší než průměrná *in vitro* hodnota IC₉₀ pro anti-HIV-1 aktivitu.

Pokud byl emtricitabin podáván spolu s jídlem, systémová expozice emtricitabinu nebyla ovlivněna.

Po podání jídla byly u zdravých subjektů pozorovány maximální plazmatické koncentrace přibližně za

1 hodinu po podání dávky tenofovir-afafenamidu podaného jako F/TAF (25 mg) nebo E/C/F/TAF (10 mg). Průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{last} , (průměr \pm SD) při podání s jídlem po jednorázové dávce tenofovir-afafenamidu 25 mg podávaného v kombinaci emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu byly $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$, resp. $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\times\text{h/ml}$. Průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{last} po jednorázové dávce 10 mg tenofovir-afafenamidu podaného jako E/C/F/TAF byly $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$, resp. $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\times\text{h/ml}$.

Oproti stavu nalačno vedlo podání tenofovir-afafenamidu s jídlem s vysokým obsahem tuků (přibližně 800 kcal, 50 % tuku) ke snížení C_{max} (15–37 %) tenofovir-afafenamidu a zvýšení AUC_{last} (17–77 %).

Distribuce

Vazba emtricitabinu na lidské plazmatické bílkoviny byla *in vitro* $< 4 \%$ a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí hodnot 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$. Při maximální koncentraci v plazmě byl průměrný poměr koncentrací v plazmě ku koncentracím v krvi $\sim 1,0$ a průměrný poměr koncentrací ve spermatu ku koncentracím v plazmě byl $\sim 4,0$.

In vitro vazba tenofoviru na lidské plazmatické bílkoviny je $< 0,7 \%$ a je nezávislá na koncentraci v rozmezí hodnot 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$. *Ex vivo* vazba tenofovir-afafenamidu na lidské plazmatické bílkoviny u vzorků získaných během klinických hodnocení byla přibližně 80 %.

Biotransformace

Studie *in vitro* naznačují, že emtricitabin není inhibítozem enzymů lidského CYP. Po podání [^{14}C]-emtricitabinu se celá dávka emtricitabinu vyloučila močí ($\sim 86 \%$) a stolicí ($\sim 14 \%$). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři možné metabolity. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci thiolové skupiny, přičemž vznikají 3'-sulfoxid-diastereoisomery ($\sim 9 \%$ dávky), a konjugaci s kyselinou glukuronovou, přičemž vzniká 2'-O-glukuronid ($\sim 4 \%$ dávky). Nebyly identifikovány žádné jiné metabolity.

Metabolismus je hlavní cestou eliminace tenofovir-afafenamidu u člověka a podléhá mu $> 80 \%$ perorální dávky. *In vitro* studie prokázaly, že tenofovir-afafenamid je metabolizován na tenofovir (hlavní metabolit) katepsinem A v PBMC (zahrnujících lymfocyty a další cílové buňky HIV) a makrofázích; a karboxylesterázou-1 v hepatocytech. *In vivo* je tenofovir-afafenamid hydrolyzován v buňkách na tenofovir (hlavní metabolit), který je fosforylován na aktivní metabolit tenofovir-difosfát. V klinických hodnoceních u člověka vedla perorální dávka 10 mg tenofovir-afafenamidu (podávaného spolu s emtricitabinem, elvitegravirem a kobicistatem) k > 4 násobně vyšším koncentracím tenofovir-difosfátu v PBMC a o $> 90 \%$ nižším koncentracím tenofoviru v plazmě v porovnání s perorální dávkou 245 mg tenofovir-disoproxil (ve formě fumarátu) (podávaného spolu s emtricitabinem, elvitegravirem a kobicistatem).

In vitro není tenofovir-afafenamid metabolizován enzymy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6. Tenofovir-afafenamid je minimálně metabolizován enzymem CYP3A4. Po souběžném podání se středně silným induktorem CYP3A efavirenzem (podaným jakožto sonda) nebyla testovaná expozice tenofovir-afafenamidu významně ovlivněna. Po podání tenofovir-afafenamidu vykázala plazmatická radioaktivita v podobě podaného [^{14}C] profil závislý na čase s tenofovir-afafenamidem jako nejhojněji zastoupenou sloučeninou v úvodních několika hodinách a kyselinou močovou ve zbývajícím časovém období.

Eliminace

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

Renální exkrece intaktního tenofovir-afafenamidu je vedlejší cesta metabolismu s $< 1 \%$ dávky

eliminované v moči. Tenofovir-alafenamid je eliminován hlavně po metabolismu na tenofovir. Tenofovir-alafenamid a tenofovir mají medián poločasů v plazmě 0,51; resp. 32,37 hodiny. Tenofovir je ledvinami eliminován glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí.

Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

Věk, pohlaví a etnikum

U emtricitabinu nebo tenofovir-alafenamidu nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu věku, pohlaví nebo etnického původu.

Pediatrická populace

Expozice emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu (podávaného spolu s elvitegravirem a kobicistatem) dosažené u 24 pediatrických pacientů ve věku 12 až < 18 let, kteří užívali emtricitabin a tenofovir-alafenamid spolu s elvitegravirem a kobicistatem v klinickém hodnocení GS-US-292-0106, byly podobné expozicím dosaženým u dosud neléčených dospělých (tabulka 7).

Tabulka 7: Farmakokinetika emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu u dospívajících a dospělých dosud neléčených antiretrovirových

	Dospívající			Dospělí		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng×h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát

FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir-alafenamid-fumarát; TFV = tenofovir

N/A = neuplatňuje se

Data jsou uvedena jako průměr (% CV).

^a n = 24 dospívajících (GS-US-292-0106); n = 19 dospělých (GS-US-292-0102)

^b n = 23 dospívajících (GS-US-292-0106, populační farmakokinetická analýza)

^c n = 539 (TAF) nebo 841 (TFV) dospělých (GS-US-292-0111 a GS-US-292-0104, populační farmakokinetická analýza)

Porucha funkce ledvin

Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tenofovir-alafenamidu nebo tenofoviru mezi zdravými jedinci a pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl \geq 15 ml/min a < 30 ml/min) v klinickém hodnocení fáze 1 s tenofovir-alafenamidem. V separátním klinickém hodnocení fáze 1 s emtricitabinem samotným byla průměrná systémová expozice emtricitabinu vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl < 30 ml/min) (33,7 μ g×h/ml) než u pacientů s normální funkcí ledvin (11,8 μ g×h/ml). Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl \geq 15 ml/min a < 30 ml/min) nebyla stanovena.

Expozice emtricitabinu a tenofoviru u 12 pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze, kteří v klinickém hodnocení GS-US-292-1825 užívali emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací (E/C/F/TAF), byla významně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tenofovir-alafenamidu u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze, kteří užívali emtricitabin a tenofovir-alafenamid v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací (viz bod 4.8).

Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o emtricitabinu nebo tenofovir-alafenamidu u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) bez dlouhodobé

hemodialýzy. Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu u těchto pacientů nebyla stanovena.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u subjektů s poruchou funkce jater, nicméně emtricitabin není významně metabolizován jaterními enzymy, takže vliv poruchy funkce jater by měl být omezený.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nebyly pozorovány klinicky významné změny ve farmakokinetice tenofovir-afafenamidu nebo jeho metabolitu tenofoviru. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou celkové plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu a tenofoviru nižší než koncentrace pozorované u jedinců s normální funkcí jater. Zváží-li se vazba na bílkoviny, jsou plazmatické koncentrace nevázaného (volného) tenofovir-afafenamidu u těžké poruchy funkce jater podobné jako u normální funkce jater.

Pacienti se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C

Farmakokinetika emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu u pacientů se souběžnou infekcí HBV a/nebo HCV nebyla dostatečně vyhodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje u emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Bylo prokázáno, že emtricitabin má nízký kancerogenní potenciál u myši a potkanů.

Neklinické studie s tenofovir-afafenamidem u potkanů a psů odhalily, že kosti a ledviny jsou primárními cílovými orgány toxicity. Kostní toxicita byla pozorována jako snížená kostní minerální denzita u potkanů a psů při expozicích tenofoviru minimálně čtyřikrát vyšších, než jaké jsou očekávány po podání kombinace emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu. Minimální infiltrace histiocyty byla přítomna v oku psů, kterým byl podáván tenofovir-afafenamid a tenofovir v dávkách přibližně 4násobně, resp. 17násobně vyšších, než jsou dávky očekávané po podání kombinace emtricitabinu a tenofovir-afafenamid-fumarátu.

Tenofovir-afafenamid nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity.

Protože expozice tenofoviru u potkanů a myši po podání tenofovir-afafenamidu je oproti tenofovir-disoproxil-fumarátu nižší, byly studie kancerogenity a perinatální a postnatální studie u potkanů provedeny pouze s tenofovir-disoproxil-fumarátem. V konvenčních studiích kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity nebylo zjištěno žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity s potkany a králíky neprokázaly vliv na páření, fertilitu, březost nebo na parametry plodu. Ve studii perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxil-fumarát snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při maternálně toxických dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Hypromelóza

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců
Doba použitelnosti po prvním otevření: 30 dnů. Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Podmínky uchovávání po prvním otevření viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) se šroubovacím polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem a s vysoušedlem připevněným k uzávěru.

K dispozici jsou následující velikosti balení: 30, 60 a 90 tablet (krabička obsahující příbalovou informaci a 1, 2, nebo 3 lahvičky po 30 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/451/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 11. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 11. 2025