

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 200 mg/245 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (co odpowiada 300 mg tenofowiru dizoproksylu maleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 93,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Jasnozielona, dwuwypukła tabletkę powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 19,80 mm × 9,00 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „M” zaś na drugiej stronie - oznaczeniem „ETD”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie zakażenia HIV-1:

Produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jest wskazany do skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej dorosłych zakażonych HIV-1 (patrz punkt 5.1).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jest także wskazany w leczeniu młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat zakażonych HIV-1, z opornością na NRTI albo toksycznościami wykluczając stosowanie leków pierwszego rzutu (patrz punkt 5.1).

Profilaktyka przedekspozycyjna (ang. Pre-exposure prophylaxis, PrEP):

Produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jest wskazany do stosowania w połączeniu z bezpieczniejszymi praktykami seksualnymi w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 drogą płciową u dorosłych z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan powinna zostać rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Leczenie zakażenia HIV u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg: jedna tabletkę, jeden raz na dobę.

Zapobieganie zakażeniu HIV u dorosłych: jedna tabletkę, jeden raz na dobę.

Jeżeli będzie konieczne przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki jednej z substancji czynnych Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, dostępne są produkty lecznicze zawierające samą

emtrycytabinę lub sam tenofowir dizoproksylu do leczenia zakażenia HIV-1. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych tych leków.

Jeżeli pominięto dawkę produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy przyjąć jak najszybciej produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pominięto dawkę produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan i minęło więcej niż 12 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki i należy powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan wystąpiły wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan, nie należy przyjmować drugiej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek: Emtrycytabina i tenofowir wydalane są przez nerki i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zwiększa się narażenie na emtrycytabinę i tenofowir (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Osoby dorosłe z niewydolnością nerek:

Produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan należy stosować tylko u osób z klirensen kreatyniny < 80 ml/min. wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia. Patrz tabela 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania u osób dorosłych z niewydolnością nerek

	Leczenie zakażenia HIV-1	Profilaktyka przedekspozycyjna
Lekka niewydolność nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min.)	Ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu raz na dobę (patrz punkt 4.4).	Ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu raz na dobę u osób niezakażonych HIV-1, u których klirens kreatyniny (CrCl) wynosi 60-80 ml/min. Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu u osób niezakażonych HIV-1, u których klirens kreatyniny (CrCl) jest <60 ml/min, gdyż nie badano produktu w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2)
Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min)	Podawanie emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu co 48 godzin jest zalecane na podstawie danych farmakokinetycznych wzorowanych na dawce pojedynczej dla emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów niezakażonych HIV, z różnym stopniem niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).	Nie jest zalecane stosowanie emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu w tej populacji.
Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie	Emtrycytabina z tenofowirem dizoproksylu nie jest zalecana, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych.	Nie jest zalecane stosowanie emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu w tej populacji.

Dzieci i młodzież z niewydolnością nerek:

Nie zaleca się stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1 w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby:

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież:

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan z pożywieniem.

Tabletkę można rozkruszyć i zawiesić w około 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego, po czym natychmiast zażyć.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej u osób z potwierdzonym zakażeniem HIV-1 lub o nieznanym statusie serologicznym.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Przenoszenie HIV:

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu zapobieżenia zakażeniu, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Pacjenci zakażeni szczepami HIV-1 zawierającymi mutacje

Należy unikać stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu u uprzednio leczonych produktami przeciwretrowirusowymi pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R (patrz punkt 5.1).

Ogólna strategia zapobiegania zakażeniom HIV-1

Stosowanie emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu nie zawsze jest skuteczną metodą zapobiegania zakażeniu HIV-1. Nie wiadomo po jakim czasie od włączenia emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu zaczyna się działanie ochronne.

Emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylu należy stosować w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej jedynie jako część ogólnej strategii zapobiegania zakażeniu HIV-1, która obejmuje stosowanie innych metod prewencji zakażenia HIV-1 (np. stałe i prawidłowe stosowanie prezerwatyw, znajomość statusu serologicznego, systematyczne badania pod kątem występowania innych zakażeń przenoszonych drogą płciową).

Ryzyko oporności w przypadku niewykrytego zakażenia HIV-1:

Emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylu należy stosować w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 jedynie u osób z potwierdzonym ujemnym wynikiem badania na obecność wirusa HIV (patrz punkt 4.3). U osób przyjmujących emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylu w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej należy często (np. co najmniej co 3 miesiące) powtarzać badania wykluczające zakażenie HIV metodą jednoczesnego oznaczania antygenów i przeciwciał.

Emtrycytabina z tenofowirem dizoproksylu stosowana w monoterapii nie stanowi pełnego schematu leczenia zakażenia HIV-1; u osób z niewykrytym wcześniej zakażeniem HIV-1 przyjmujących jedynie emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylu stwierdzono rozwój opornych mutacji HIV-1.

W przypadku występowania objawów klinicznych sugerujących ostre zakażenia wirusowe oraz niedawnej (w ciągu <1 miesiąca) ekspozycji na wirus HIV-1, należy opóźnić przyjmowanie emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu co najmniej o jeden miesiąc i wykluczyć zakażenie HIV-1 przed rozpoczęciem stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej.

Znaczenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych:

Osoby niezakażone HIV-1 należy zachęcić do ścisłego przestrzegania zalecanego schematu dawkowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksyłu. Skuteczność emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksyłu w redukowaniu ryzyka zakażenia HIV-1 jest silnie skorelowana ze stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, na który wskazuje mierzalny poziom leku we krwi.

Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci zakażeni HIV-1 z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C leczeni przeciwwirusowo są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby. W celu zapewnienia odpowiedniego leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV) lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażenia HIV.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksyłu w ramach PrEP u pacjentów z zakażeniem HBV lub HCV.

W przypadku równoczesnego stosowania przeciwwirusowych produktów leczniczych w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych tych leków. Patrz także *Stosowanie z ledipaswirem i sofosbuwirem lub sofosbuwirem i welpataswirem* poniżej.

Tenofowir dizoproksyłu jest wskazany do leczenia HBV, a w badaniach farmakodynamicznych emtrycytabina wykazywała aktywność przeciw HBV. Nie określono jednak bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksyłem szczególnie u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV.

Przerwanie stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksyłem u pacjentów zakażonych HBV może być związane z ciężkim zaostreniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych HBV, którzy przegrali stosowanie emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksyłem, należy ściśle kontrolować zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników badań laboratoryjnych, przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia. W razie konieczności może być uzasadnione wznowienie leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksyłu u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z niewydolnością wątroby i nie jest u nich wymagana modyfikacja dawki. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Biorąc pod uwagę minimalny stopień metabolizmu produktu leczniczego przez wątrobę oraz drogę eliminacji emtrycytabiny przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z niewydolnością wątroby konieczne było dostosowanie dawki emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksyłem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów zakażonych HIV-1 z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwwirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. U tych pacjentów w przypadku wystąpienia objawów nasilenia się choroby wątroby należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Wpływ na nerki i kości u osób dorosłych

Wpływ na nerki

Emtrycytabina i tenofowir są głównie eliminowane przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego i poprzez czynne wydzielanie kanalikowe. Podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu obserwowano niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego) (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie parametrów nerkowych

U wszystkich osób przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan zakażenia HIV-1 lub zastosowania w profilaktyce przedekspozycyjnej zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny.

U osób bez czynników ryzyka choroby nerek zaleca się monitorowanie czynności nerek (klirensu kreatyniny i stężenia fosforanów w surowicy) po dwóch do czterech tygodniach leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy.

U osób z czynnikami ryzyka choroby nerek zaleca się częstsze monitorowanie czynności nerek.

Patrz także punkt Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych poniżej.

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek u pacjentów zakażonych HIV-1:

Jeżeli u któregoś z pacjentów otrzymującego emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem stężenie fosforanów w surowicy wynosi $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) lub, gdy klirens kreatyniny zmniejszył się do < 50 ml/min., należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8 zaburzenia czynności kanalika bliższego). Jeśli u pacjenta klirens kreatyniny zmniejszył się do < 50 ml/min. lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), należy również rozważyć przerwanie leczenia emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem. Przerwanie leczenia emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem było badane tylko w bardzo ograniczonym stopniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min.). U pacjentów z klirensiem kreatyniny 30–49 ml/min. zalecane jest dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami nie jest optymalna i mogłaby prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Ponadto w małym badaniu klinicznym w podgrupie pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min., otrzymujących tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu z emtrycytabiną co 24 godziny, występowało 2–4-krotnie większe narażenie na tenofowir i pogarszająca się czynność nerek (patrz punkt 5.2). Z tego powodu w przypadku stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min. należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka oraz ściśle obserwować czynność nerek. Dodatkowo należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie pacjentów otrzymujących emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem z wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie jest zalecane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) oraz u pacjentów wymagających hemodializy, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek w PrEP:

Nie badano stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u osób niezakażonych HIV-1, u których klirens kreatyniny wynosił < 60 ml/min dlatego nie zaleca się stosowania w tej populacji. W przypadku stężenia fosforanów wynoszącego $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) lub obniżenia klirensu kreatyniny do < 60 ml/min u osoby otrzymującej emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej należy ponownie ocenić czynność nerek w ciągu jednego tygodnia,

w tym oznaczyć poziom glukozy we krwi i w moczu oraz stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.8, zaburzenie czynności kanalika bliższego). Należy rozważyć przerwanie stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u osób z klirensiem kreatyniny zmniejszonym do <60 ml/min. lub ze zmniejszonym stężeniem fosforanów w surowicy wynoszącym <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Przerwanie stosowania należy rozważyć również w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek bez innej rozpoznanej przyczyny.

Wpływ na kości:

Zmiany w obrębie kości (rzadko przyczyniające się do złamań) mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalika bliższego nerki (patrz punkt 4.8). W przypadku podejrzenia występowania zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Zakażenie HIV-1:

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwwretrowirusowo, w którym porównywano tenofowiru dizoproksyl ze stawudyną, oba stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych w 114. tygodniu leczenia zmniejszenie wartości BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kości były znacząco większe w grupie przyjmującej tenofowiru dizoproksyl. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było znacząco większe. Jednakże po 144 tygodniach nie wystąpiło zwiększone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowiru dizoproksylem stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, narażonych na duże ryzyko złamań.

Emtrycytabina z tenofowiru dizoproksylem w ramach PrEP:

W badaniach klinicznych z udziałem osób niezakażonych HIV-1 stwierdzono niewielkie zmniejszenie BMD. W badaniu z udziałem 498 mężczyzn, średnie zmiany wyjściowej wartości BMD do 24. tygodnia wynosiły od -0,4% do -1,0% w obrębie biodra, kręgosłupa, szyjki kości udowej i krętarza u mężczyzn, którzy otrzymywali codziennie emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach profilaktyki (n=247) w porównaniu z placebo (n=251).

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

Nie ma pewności odnośnie toksycznego wpływu na kości i nerki związanego z długoterminowym wpływem dizoproksylu tenofowiru. Ponadto, nie można całkowicie potwierdzić odwracalności toksycznego wpływu na nerki. Dlatego zaleca się podejście wielodyscyplinarne, aby w odpowiedni sposób rozważyć, w każdym przypadku indywidualnie, stosunek korzyści do ryzyka leczenia, podjąć decyzję o odpowiednim monitorowaniu w czasie leczenia (w tym decyzję o zaprzestaniu leczenia) oraz rozważyć potrzebę suplementacji.

Wpływ na nerki:

Działania niepożądane dotyczące nerek obejmujące zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki obserwowano u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 12 lat zakażonych HIV-1 w badaniu klinicznym GS-US-104-0352 (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Monitorowanie parametrów nerkowych

Czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) należy ocenić przed leczeniem, a następnie monitorować w trakcie leczenia, podobnie jak u osób dorosłych zakażonych HIV-1 (patrz wyżej).

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego emtrycyabinę/tenofowiru dizoproksyl stężenie fosforanów w surowicy zostanie potwierdzone jako wynoszące < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki). W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości ze strony nerek, należy skonsultować się z nefrologiem, aby rozważyć przerwanie leczenia. Przerwanie leczenia emtrycyabiną/tenofowiru dizoproksylem należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych i ryzyko wpływu toksycznego na nerki

Obowiązują te same zalecenia, co u osób dorosłych (patrz punkt „Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych” poniżej).

Niewydolność nerek

Nie zaleca się stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek, a stosowanie należy przerwać u tych pacjentów, u których w czasie stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan rozwinie się niewydolność nerek.

Wpływ na kości

Dizoproksylu tenofowir może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ zmian BMD związanych z dizoproksylem tenofowirem na długoterminowe zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości nie jest obecnie znany (patrz punkt 5.1).

W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości u dzieci i młodzieży należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet

terapii przeciwwirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów zakażonych HIV-1 przyjmujących emtrycyabinę z tenofowiru dizoproksylem lub u których stosowana jest inna terapia przeciwwirusowa mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego też ich stan powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Należy unikać podawania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem i produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień kontrolować czynność nerek.

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u zakażonych HIV-1 pacjentów leczonych tenofowiru dizoproksylem i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

U pacjentów zakażonych HIV-1 otrzymujących tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lub kobicystatem zgłaszano występowanie większego ryzyka niewydolności nerek. U takich pacjentów konieczne jest ściśle kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.5). U pacjentów zakażonych HIV-1 z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek należy dokładnie rozważyć równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i wzmocnionego inhibitora proteazy.

Emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie należy przyjmować równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl, tenofowiru alafenamid lub inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie należy przyjmować równocześnie z adefowiru dipiwoksylem adefowiru.

Stosowanie z ledipaswirem i sofosbuwirem lub sofosbuwirem i welpataswirem

Wykazano, że równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu z ledipaswirem i sofosbuwirem lub sofosbuwirem/welpataswirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, szczególnie podczas stosowania ze schematem leczenia HIV zawierającym tenofowiru dizoproksyl i produkt leczniczy wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podczas równoczesnego podawania ledipaswiru i sofosbuwiru lub sofosbuwiru/welpataswiru i produktu leczniczego wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z równoczesnym stosowaniem, szczególnie u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów przyjmujących ledipaswir i sofosbuwir lub sofosbuwir/welpataswir równocześnie z tenofowiru dizoproksylem i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z tenofowiru dizoproksylem.

Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny:

Równoczesne podawanie nie jest zalecane, ponieważ powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40–60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z tenofowiru dizoproksylem wiązało się z dużym odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej w kilku badanych skojarzeniach.

Leczenie obejmujące trzy nukleozydy

Podczas stosowania schematu leczenia, w którym podaje się raz na dobę tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu bądź z lamiwudyną i abakawirem, bądź z lamiwudyną i dydanozyną, zgłaszano duży odsetek przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej oraz pojawiania się oporności na wczesnym etapie terapii u pacjentów zakażonych HIV-1. Lamiwudyna i emtrycytabina mają bardzo podobną budowę, a farmakokinetyka i farmakodynamika tych produktów leczniczych również wykazują podobieństwa. Dlatego też takie same problemy mogą być obserwowane podczas podawania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem z trzecim analogiem nukleozydu.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem z udziałem osób w wieku powyżej 65 lat. U osób w wieku powyżej 65 lat istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u osób w podeszłym wieku.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan zawiera laktozę jednowodną. Dlatego też tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ponieważ produkt złożony emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem zawiera emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl, każda z interakcji zidentyfikowanych dla tych substancji może dotyczyć produktu złożonego. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Podczas równoczesnego podawania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu ich farmakokinetyka w stanie stacjonarnym nie jest zaburzona w porównaniu do dawkowania każdego z tych produktów leczniczych oddzielnie.

Wyniki doświadczeń *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetyczne interakcji wskazują, że możliwość interakcji emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP450 jest niska.

Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

Emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę, tenofowir, tenofowiru dizoproksyl, tenofowiru alafenamid albo inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.4). Emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu nie należy przyjmować równocześnie z adefowiru dipiwoksylem.

Dydanozyna: Równoczesne podawanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i tabela 2).

Produkty lecznicze wydalone przez nerki:

Ponieważ emtrycytabina i tenofowir są wydalone głównie przez nerki, równoczesne podawanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o aktywne wydzielanie kanalikowe (np. cydofowirem) może prowadzić do zwiększenia stężenia emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) równocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

Należy unikać podawania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Niektóre z nich, ale nie tylko, to: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje

Poniżej, w tabeli 2 wymieniono interakcje zachodzące między składnikami emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem, a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.” i raz na dobę jako „1 × d.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufności.

Tabela 2: Interakcje pomiędzy emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem lub poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem (200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWIWZAKAZNE		
Produkty lecznicze przeciwre trowirusowe		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksylem (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Tenofowir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Atazanawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Darunawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Darunawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lopinawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)	Lopinawir, rytonawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
NRTI		
Dydanozyna, tenofowiru dizoproksylu	Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy	Nie zaleca się równoczesnego podawania emtrycytabiny z dizoproksylem tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.4).

	<p>mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z tenofowiru dizoproksylem wiązało się z wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma kombinacjami służącymi do leczenia zakażenia HIV-1.</p>	
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lamiwudyna z tenofowiru dizoproksylu	<p>Lamiwudyna: AUC: ↓ 3% (↓ 8% do ↑ 15) C_{max}: ↓ 24% (↓ 44 do ↓ 12) C_{min}: NO</p> <p>Tenofowir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 do ↑ 8) C_{max}: ↑ 102% (↓ 96 do ↑ 108) C_{min}: NO</p>	Emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie należy podawać równocześnie z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).
Efawirenz z tenofowiru dizoproksylem	<p>Efawirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 do ↑ 1) C_{max}: ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 2) C_{min}: NO</p> <p>Tenofowir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 do ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 do ↑ 22) C_{min}: NO</p>	Nie jest wymagana modyfikacja dawki efawirenz.
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWKAZAŻNE		
Produkty lecznicze przeciwvirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV)		
Dipiwoksyl adefowiru z tenofowiru dizoproksylem	<p>Adefowiru dipiwoksyl: AUC: ↓ 11% (↓ 14 do ↑ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 0) C_{min}: NO</p> <p>Tenofowir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 do ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 do ↑ 6) C_{min}: NO</p>	Emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie należy podawać równocześnie z adefowiru dipiwoksylem (patrz punkt 4.4)
Produkty lecznicze przeciwvirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)		
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir	Ledipaswir:	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru

<p>(300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksylu tenofowir (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)¹</p>	<p>AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57)</p>	<p>dizoproksylu, ledipaswiru, sofosbuwiru, atazanawirurytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i produktem leczniczym wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrzpunkt 4.4.).</p>
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)¹</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru, sofosbuwiru, darunawiru, rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem, sofosbuwirem i produktem leczniczym wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>

	<p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)</p>	
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, tenofowiru dizoproksyl (200 mg, 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna:</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)</p>	
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + dolutegrawir (50 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksylu tenofowir (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 do ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 do ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 do ↑ 126)</p>	<p>Modyfikacja dawki nie jest wymagana. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksylu tenofowir (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 do ↑ 49)</p> <p>Welpataswir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 do ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 do ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 do ↑ 350)</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 do ↑ 61)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p>

	<p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 do ↑ 44)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 do ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 do ↑ 48)</p>	<p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina dizoproksylu tenofowir (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 do ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 do ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 do ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 do ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 do ↑ 59)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksylu tenofowir (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane</p>

	<p>C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 do ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 do ↑ 85)</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 do ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + raltegrawir (400 mg 2 × d.) + emtrycytabina, dizoproksylu tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 do ↑ 48)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 do ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 do ↑ 79)</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksylu tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</p>	<p>Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru oraz efawirenz może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, rylpiwirynatenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55)</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	C_{min} : ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)	
Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max} : ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C_{min} : ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Rybawiryna, dizoproksylu tenofowir	Rybawiryna: AUC: ↑ 26% (↑ 20 do ↑ 32) C_{max} : ↓ 5% (↓ 11 do ↑ 1) C_{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki rybawiryny.
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi opryszczki		
Famcyklowir/emtrycytabina	Famcyklowir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 do ↓ 1) C_{max} : ↓ 7% (↓ 22 do ↑ 11) C_{min} : NO Emtrycytabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 1) C_{max} : ↓ 11% (↓ 20 do ↑ 1) C_{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki famcyklowiru.
Leki przeciwprątkowe		
Ryfampicyna, dizoproksylu tenofowir	Tenofowir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 do ↓ 8) C_{max} : ↓ 16% (↓ 22 do ↓ 10) C_{min} : ↓ 15% (↓ 12 do ↓ 9)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat/etynyloestradiol, dizoproksylu tenofowir	Norgestymat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 do ↑ 34) C_{max} : ↓ 5% (↓ 27 do ↑ 24) C_{min} : NO Etynyloestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 0) C_{max} : ↓ 6% (↓ 13 do ↑ 0) C_{min} : ↓ 2% (↓ 9 do ↑ 6)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki norgestymatu/ etynyloestradiolu.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		

Takrolimus, dizoproksylu tenofowir, emtrycytabina	<p>Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 do ↑ 11) C_{max}: ↑ 3% (↓ 3 do ↑ 9) C_{min}: NO</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 do ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 17 do ↓ 5) C_{min}: NO</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 do ↑ 13) C_{max}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 27) C_{min}: NO</p>	Nie jest wymagana modyfikacja dawki takrolimusu.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon/dizoproksylu tenofowir	<p>Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 do ↑ 13) C_{max}: ↑ 5% (↓ 3 do ↑ 14) C_{min}: NO</p>	Nie jest wymagana modyfikacja dawki metadonu.

NO = nie obliczono

¹ Dane uzyskane podczas jednoczesnego stosowania z ledipaswirem + sofosbuwirem. Podczas podawania naprzemiennego (w odstępie 12 godzin) uzyskano podobne wyniki.

² Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczona liczba danych (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu leczniczego w okresie ciąży nie wskazuje, że emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód i noworodka. Badania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego powodu można rozważyć stosowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

Karmienie piersią

Wykazano, że emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego emtrycytabina z tenofowiru dizoproksylem nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlęta zaleca się, aby kobiety zakażone HIV w żadnym wypadku nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu emtrycytabiny ani tenofowiru dizoproksylu na płodność.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia zarówno emtrycytabiną, jak i tenofowiru dizoproksylem zgłaszano przypadki zawrotów głowy.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zakażenie HIV-1: w otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem osób dorosłych (GS-01-934, patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które uważa się, że mają możliwy lub prawdopodobny związek z emtrycytabiną i (lub) tenofowiru dizoproksylem, były nudności (12%) i biegunka (7%). W tym badaniu profil bezpieczeństwa emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu był zgodny z poprzednimi doświadczeniami z tymi produktami leczniczymi, gdy każdy z nich podawano z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi.

Profilaktyka przedekspozycyjna: w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo (iPrEx, Partners PrEP), w których 2830 niezakażonych HIV-1 dorosłych otrzymywało emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem raz na dobę w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych z emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem. Mediana okresu obserwacji pacjentów wynosiła odpowiednio – 71 tygodni i 87 tygodni. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym zgłaszanym w grupie stosującej emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w badaniu iPrEx był ból głowy (1%).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy) z zastosowaniem połączenia emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów zakażonych HIV-1, zostały wymienione poniżej w Tabeli 3 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 3: Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych związanych z poszczególnymi składnikami emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Częstość występowania	Emtrycytabina	Tenofowiru dizoproksyl
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>		
Często:	neutropenia	
Niezbyt często:	niedokrwistość ²	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>		
Często:	reakcje uczuleniowe	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>		
Bardzo często:		hipofosfatemia ¹
Często:	hiperglikemia, hipertrójglicerydemia	
Niezbyt często:		hipokaliemia ¹
Rzadko:		kwasicza mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>		
Często:	bezsenność, niezwykle sny	
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>		
Bardzo często:	ból głowy	zawroty głowy
Często:	zawroty głowy	ból głowy

Częstość występowania	Emtrycytabina	Tenofowiru dizoproksyl
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>		
Bardzo często:	biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
Często:	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, bóle brzucha, dyspepsja	bóle brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
Niezbyt często:		zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>		
Często:	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (ALAT) w surowicy, hiperbilirubinemia	zwiększona aktywność aminotransferaz
Rzadko:		stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>		
Bardzo często:		wysypka
Często:	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) ²	
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy ³	
Rzadko:		obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>		
Bardzo często:	zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Niezbyt często:		rabdomioliza ¹ , osłabienie mięśni ¹
Rzadko:		rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i rzadko przyczyniające się do złamań) ^{1,3} , miopatia ¹
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>		
Niezbyt często:		zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz, zaburzenia czynności kanalik bliższego nerki w tym zespół Fanconi ² ego
Rzadko:		niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ³ , moczówka prosta pochodzenia nerkowego

Częstość występowania	Emtrycytabina	Tenofowiru dizoproksyl
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>		
Bardzo często:		astenia
Często:	ból, astenia	

¹ To działanie niepożądane może wystąpić jako następstwo zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jeśli takie zaburzenia nie występują, uznaje się, że to działanie niepożądane nie jest związane przyczynowo z tenofowiru dizoproksylem.

² Gdy emtrycytabinę podawano dzieciom i młodzieży, często występowała u nich niedokrwistość, a bardzo często przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja).

³ To działanie niepożądane zostało odnotowane podczas nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny z udziałem dorosłych ani w badaniach klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV, ani w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu do tenofowiru dizoproksylem. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycytabinę w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n = 1 563) lub tenofowiru dizoproksyl w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność nerek:

Ponieważ emtrycytabina z tenofowiru dizoproksylem może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Po przerwaniu stosowania tenofowiru dizoproksylu zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu. Pacjenci z ryzykiem niewydolności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci równocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.4).

Interakcje z dydanozyną:

Nie zaleca się równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny, ponieważ powoduje to zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem.

Parametry metaboliczne:

Podczas leczenia przeciwtretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej:

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości:

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena działań niepożądanych związanych z emtrycytabiną opiera się na doświadczeniu z trzech badań z udziałem dzieci i młodzieży (n = 169), podczas których pacjentów w wieku od 4 miesięcy do 18 lat,

zakażonych HIV, nieotrzymujących wcześniej leczenia (n = 123) i otrzymujących wcześniej leczenie (n = 46), leczono emtrycytabiną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Dodatkowo do działań niepożądanych, które obserwowano u osób dorosłych, stwierdzono, że niedokrwistość (9,5%) i zaburzenia zabarwienia skóry (31,8%) występowały częściej w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych (patrz punkt 4.8, *Tabela z podsumowaniem działań niepożądanych*).

Ocena działań niepożądanych tenofowiru dizoproksylu opiera się na dwóch badaniach randomizowanych (badania GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) z udziałem 184 pacjentów zakażonych HIV-1 (w wieku od 2 do < 18 lat), którzy otrzymywali tenofowiru dizoproksyl (n = 93) albo placebo lub czynny komparator (n = 91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi przez 48 tygodni (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane zaobserwowane u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie tenofowiru dizoproksylem były spójne z zaobserwowanymi w badaniach klinicznych dotyczących tenofowiru dizoproksylu u osób dorosłych (patrz punkt 4.8 *Tabela z podsumowaniem działań niepożądanych* i 5.1).

U dzieci i młodzieży zaobserwowano spadek BMD. U młodzieży zakażonej HIV-1 (w wieku od 12 do < 18 lat) wyniki Z-score BMD zaobserwowane u uczestników otrzymujących tenofowiru dizoproksyl były niższe niż u osób otrzymujących placebo. U dzieci zakażonych HIV-1 (w wieku od 2 do 15 lat) wyniki Z-score BMD zaobserwowane u uczestników, którzy zmienili leczenie na tenofowiru dizoproksyl były niższe niż u osób, które nadal otrzymywały schemat zawierający stawudynę lub zydowudynę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W badaniu GS-US-104-0352, 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z medianą wieku 7 lat (zakres od 2 do 15 lat) otrzymywało tenofowiru dizoproksyl przez medianę 313 tygodni. Czterech z 89 pacjentów przerwało badanie z powodu działań niepożądanych obejmujących zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki. U siedmiu pacjentów wartości szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR) wynosiły od 70 do 90 ml/min./1,73 m². Wśród tych pacjentów, u dwóch stwierdzono klinicznie istotne zmniejszenie szacowanej wartości GFR w czasie leczenia, który poprawił się po odstawieniu tenofowiru dizoproksylu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby z niewydolnością nerek:

Ponieważ tenofowir dizoproksylu może wykazywać działanie nefrotoksyczne, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich osób dorosłych z niewydolnością nerek otrzymujących emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV/HBV lub HCV:

Profil działań niepożądanych emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u ograniczonej liczby pacjentów zakażonych HIV, u których występowało równoczesne zakażenie HBV (n = 13) lub HCV (n = 26), w badaniu GS-01-934 był podobny do tego, jaki obserwuje się u pacjentów zakażonych HIV bez równoczesnego zakażenia. Jednakże, jak należało się spodziewać w tej populacji pacjentów, zwiększenie aktywności AspAT oraz AlAT występowało częściej niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

Zaostrzenie zapalenia wątroby po zaprzestaniu leczenia:

U pacjentów zakażonych HBV po zaprzestaniu leczenia stan kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych wskazywały objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów toksyczności (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające.

Do 30% dawki emtrycytabiny i około 10% dawki tenofowiru można usunąć za pomocą hemodializy. Nie wiadomo, czy emtrycytabina lub tenofowir mogą zostać usunięte za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia HIV. Kod ATC: J05AR03

Mechanizm działania

Emtrycytabina jest nukleozydowym analogiem cytydyny. Tenofowiru dizoproksyl w warunkach *in vivo* ulega przemianie do tenofowiru – analogu monofosforanu nukleozydu (nukleotydu) – monofosforanu adenozy. Zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir działają wybiórczo na ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV-1 i HIV-2) oraz wirusa zapalenia wątroby typu B.

Emtrycytabina i tenofowir ulegają fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc odpowiednio emtrycytabiny trójfosforan i tenofowiru dwufosforan. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno emtrycytabina jak i tenofowir mogą ulegać pełnej fosforylacji, gdy znajdują się równocześnie w komórkach. Emtrycytabiny trójfosforan oraz tenofowiru dwufosforan hamują kompetycyjnie odwrotną transkryptazę HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Zarówno emtrycytabiny trójfosforan, jak i tenofowiru dwufosforan są słabymi inhibitorami występujących u ssaków polimeraz DNA, a w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* brak było dowodów na toksyczny wpływ na mitochondria.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

W warunkach *in vitro* obserwowano synergiczne działanie skojarzenia emtrycytabiny i tenofowiru. W badaniach nad skojarzeniem tych produktów leczniczych z inhibitorami proteazy oraz z nukleozydowymi i nienukleozydowymi analogami inhibitorów odwrotnej transkryptazy HIV obserwowano działanie addytywne do synergicznego.

Oporność

In vitro:

W warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 obserwowano oporność na emtrycytabinę ze względu na rozwój mutacji M184V/I lub na tenofowir w przypadku mutacji K65R. Wirusy odporne na emtrycytabinę z mutacją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Mutacja K65R może być również wyselekcjonowana przez abakawir lub dydanozynę i jest ona przyczyną obniżonej wrażliwości na te produkty lecznicze oraz na lamiwudynę, emtrycytabinę i tenofowir. Należy unikać stosowania tenofowiru dizoproksyłu u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R. Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycytabinę, lamiwudynę i tenofowir. Pacjenci, u których wirus HIV-1 wykazał 3 lub więcej

mutacji związanych z analogami tymidyny (ang. *thymidine-analogue associated mutations*, TAM), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazali obniżoną wrażliwość na tenofowiru dizoprosyl.

Leczenie zakażenia HIV-1 w warunkach in vivo:

W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo genotypowanie przeprowadzono na szczepach HIV-1 wyizolowanych z osocza wszystkich pacjentów z potwierdzonym mianem RNA HIV > 400 kopii/ml w 48., 96. lub 144. tygodniu lub przy wcześniejszym zaprzestaniu leczenia badanym produktem leczniczym. Od 144. tygodnia:

- Mutacja M184V/I rozwinęła się u 2 z 19 (10,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej emtrycytabinę z tenofowiru dizoprosylem i efawirenz oraz u 10 z 29 (34,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej lamiwudynę z zydowudyną i efawirenz (wartość $p < 0,05$, test dokładności Fishera porównujący grupę leczoną emtrycytabiną z tenofowiru dizoprosylem z grupą leczoną lamiwudyną z zydowudyną spośród wszystkich osób).
- Żaden z analizowanych wirusów nie wykazywał mutacji K65R lub K70E.
- Oporność genotypowa na efawirenz, zwłaszcza mutacja K103N, rozwinęła się w wirusie u 13 z 19 (68%) pacjentów w grupie leczonej emtrycytabiną z tenofowiru dizoprosylem i efawiranzem oraz w wirusie u 21 z 29 (72%) pacjentów w grupie porównawczej.

Profilaktyka przedekspozycyjna w warunkach in vivo:

Próbki osocza osób niezakażonych HIV-1 z 2 badań klinicznych, iPrEx i Partners PrEP, zostały przeanalizowane pod kątem 4 wariantów HIV-1 z ekspresją substytucji aminokwasów (tj. K65R, K70E, M184V i M184I), które mogą potencjalnie powodować oporność na tenofowir lub emtrycytabinę. W badaniu klinicznym iPrEx nie wykryto wariantów HIV-1 z ekspresją K65R, K70E, M184V lub M184I w momencie serokonwersji wśród pacjentów, którzy zostali zakażeni HIV-1 po włączeniu do badania. U 3 na 10 pacjentów z ostrym zakażeniem HIV, stwierdzonym w momencie włączenia do badania, wykryto mutacje M184I i M184V w genie HIV – u 2 na 2 pacjentów w grupie stosującej emtrycytabinę z tenofowiru dizoprosylem oraz u 1 na 8 pacjentów w grupie przyjmującej placebo.

W badaniu klinicznym Partners PrEP nie wykryto wariantów HIV-1 z ekspresją K65R, K70E, M184V lub M184I w momencie serokonwersji wśród pacjentów, którzy zostali zakażeni HIV-1 w czasie badania. U 2 z 14 uczestników z ostrym zakażeniem HIV stwierdzonym w momencie włączenia do badania, wykryto mutację K65R w genie HIV u 1 z 5 uczestników w grupie otrzymującej dizoprosyl tenofowiru w dawce 245 mg oraz mutację M184V (związaną z opornością na emtrycytabinę) w genie HIV u 1 z 3 uczestników w grupie stosującej emtrycytabinę z tenofowiru dizoprosylem.

Dane kliniczne

Leczenie zakażenia HIV-1:

W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo dorośli pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycytabinę, tenofowiru dizoprosyl i efawirenz (n=255) lub skojarzenie ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny podawane dwa razy na dobę i efawirenz raz na dobę (n=254). Pacjentom w grupie leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoprosylem podawano emtrycytabinę z tenofowiru dizoprosylem i efawirenz od 96. tygodnia do 144. tygodnia. Zrandomizowane grupy wykazywały w momencie początkowym podobną medianę stężenia RNA HIV-1 w osoczu (5,02 i 5,00 log₁₀ kopii/ml) i liczby komórek CD4 (233 i 241 komórek/mm³). Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności dla niniejszego badania było osiągnięcie i utrzymanie potwierdzonych stężeń RNA HIV-1 < 400 kopii/ml przez 48 tygodni. Drugorzędowe analizy skuteczności przez 144 tygodnie obejmowały stosunek pacjentów ze stężeniami RNA HIV-1 < 400 lub < 50 kopii/ml oraz zmianę liczby komórek CD4 w porównaniu do wartości początkowych.

Dane dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego po 48 tygodniach pokazały, że skojarzenie emtrycytabiny, tenofowiru dizoproksylu i efawirenz wykazały przewagę skuteczności działania przeciwretrowirusowego w porównaniu ze skojarzeniem ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny z efawirenzem, jak pokazano w tabeli 4. Dane drugorzędowego punktu końcowego po 144 tygodniach są również przedstawione w tabeli 4.

Tabela 4: Dane dotyczące skuteczności po 48 i 144 tygodniach na podstawie badania GS-01-934, w którym dotychczas nieleczonym przeciwretrowirusowo pacjentom zakażonym HIV-1 podawano emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl i efawirenz

	GS-01-934 Leczenie przez 48 tygodni		GS-01-934 Leczenie przez 144 tygodnie	
	Emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl + efawirenz	Lamiwudyna + zydowudyna + efawirenz	Emtrycytabina + tenofowiru dizoproksyl + efawirenz*	Lamiwudyna + zydowudyna + efawirenz
RNA HIV-1 < 400 kopii/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
Wartość p	0,002**		0,004**	
% różnicy (95% CI)	11% (4% do 19%)		13% (4% do 22%)	
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
Wartość p	0,021**		0,082**	
% różnicy (95% CI)	9% (2% do 17%)		8% (-1% do 17%)	
Średnia zmiana liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowej (komórek/mm ³)	+190	+158	+312	+271
Wartość p	0,002 ^a		0,089 ^a	
% różnicy (95% CI)	32 (9 do 55)		41 (4 do 79)	

* Pacjentom leczonym emtrycytabiną, tenofowiru dizoproksylem i efawirenzem podawano emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem i efawirenzem od 96. do 144. tygodnia.

** Wartość p oparta na teście Cochran-Mantel-Haenszela stratyfikowanym dla wartości początkowej liczby komórek CD4 TLOVR = ang. *Time to Loss of Virologic Response* = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej

^a: test Van Elterena

W randomizowanym badaniu klinicznym (M02-418), 190 dorosłym dotychczas nieleczonym przeciwretrowirusowo podawano raz na dobę emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem, podawanymi raz lub dwa razy na dobę. W 48. tygodniu miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml wykazano u 70% pacjentów, poddanych schematowi leczenia obejmującemu lopinawir i rytonawir podawane raz na dobę i u 64% pacjentów, u których schemat leczenia obejmował lopinawir i rytonawir podawane dwa razy na dobę. Średnie zmiany liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowych wyniosły odpowiednio +185 komórek/mm³ i +196 komórek/mm³.

Ograniczone doświadczenie kliniczne uzyskane z udziałem pacjentów równocześnie zakażonych HIV i HBV sugeruje, że leczenie emtrycytabiną lub tenofowiru dizoproksylem w ramach skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, aby opanować zakażenie HIV, powoduje zmniejszenie miana DNA HBV (odpowiednio zmniejszenie o 3 log₁₀ lub o 4 do 5 log₁₀) (patrz punkt 4.4).

Profilaktyka przedekspozycyjna: W badaniu iPrEx (CO-US-104-0288) oceniano stosowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem lub placebo u 2499 mężczyzn (lub kobiet transpłciowych) niezakażonych HIV mających kontakty seksualne z mężczyznami i należących do grupy wysokiego ryzyka zakażenia HIV. Czas obserwacji uczestników badania wyniósł 4237 osobołat. Wyjściową charakterystykę uczestników przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5: Populacja badana w badaniu CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1248)	Emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl (n = 1251)
Wiek (lata), średnia (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasa, N (%)		
Czarna/Afroamerykanie	97 (8)	117 (9)
Biała	208 (17)	223 (18)
Mieszana/inna	878 (70)	849 (68)
Azjatycka	65 (5)	62 (5)
Pochodzenie hiszpańskie/latynoskie, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksualne czynniki ryzyka w okresie przesiewowym		
Liczba partnerów w okresie ostatnich 12 tygodni, średnia (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI w okresie ostatnich 12 tygodni, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI z partnerem o statusie HIV+ (lub nieznanym statusie) w okresie ostatnich 6 miesięcy, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Udział w seksie transakcyjnym w okresie ostatnich 6 miesięcy, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partner z potwierdzonym statusem HIV+ w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreaktywność w kierunku kiły, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej typu 2 w surowicy, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Dodatni wynik badania na obecność esterazy leukocytów w moczu, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI (ang. *unprotected receptive anal intercourse*) = bierny udział w seksie analnym bez zabezpieczenia

W tabeli 6 przedstawiono częstości występowania serokonwersji HIV ogółem oraz w podgrupie, która zgłaszała bierne uprawianie seksu analnego bez zabezpieczenia. Skuteczność była silnie skorelowana ze stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, ocenionym na podstawie osoczowego lub wewnątrzkomórkowego stężenia leku w badaniu kliniczno-kontrolnym (tabela 7).

Tabela 6: Skuteczność w badaniu CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl	Wartość p^{a, b}
Analiza mITT			
Serokonwersje / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI w okresie 12 tygodni przed badaniem przesiewowym, analiza mITT			
Serokonwersje / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) ^b	52% (28%, 68%)		

^a Wartości p na podstawie testu log-rank. Wartości p dla URAI odnoszą się do hipotezy zerowej zakładającej, że skuteczność różniła się między podgrupami (URAI, brak URAI).

^b Zmniejszenie ryzyka względnego obliczono dla mITT na podstawie serokonwersji incydentalnej, tj. występującej po badaniu wyjściowym do czasu pierwszej wizyty po zakończeniu leczenia (około 1 miesiąc po wydaniu ostatniej dawki leku badanego).

Tabela 7: Skuteczność i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w badaniu CO-US-104-0288 (iPrEx, sparowana analiza badania kliniczno-kontrolnego)

Kohorta	Wykrycie leku	Brak wykrycia leku	Zmniejszenie ryzyka względnego (2-stronny 95% CI) ^a
Pacjenci HIV-dodatni	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Dobrana grupa kontrolna osób HIV-ujemnych	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Zmniejszenie ryzyka względnego obliczone na podstawie incydentalnej (po badaniu wyjściowym) serokonwersji w okresie od rozpoczęcia leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i w trakcie 8-tygodniowej późniejszej obserwacji. Jedynie próbki pobrane od uczestników przydzielonych do grupy otrzymującej emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem oceniano pod kątem wykrywalnego osoczowego lub wewnątrzkomórkowego stężenia TDF-DP.

W badaniu klinicznym Partners PrEP (CO-US-104-0380) oceniano stosowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem, tenofowiru dizoproksylu w dawce 245 mg lub placebo u 4758 osób niezakażonych HIV z terenu Kenii lub Ugandy w parach heteroseksualnych o niezgodnym statusie serologicznym. Czas trwania dalszej obserwacji uczestników wyniósł 7830 osobołat. Wyjściową charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8: Populacja badana w badaniu CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	Tenofowiru dizoproksyl 245 mg (n = 1584)	Emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl (n = 1579)
Wiek (lata), mediana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Płeć, N (%)			
Mężczyźni	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kobiety	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Kluczowa charakterystyka pary, N (%) lub mediana (Q1, Q3)			
Małżeństwo z partnerem uczestniczącym w badaniu	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Okres wspólnego zamieszkania z partnerem uczestniczącym w badaniu, w latach	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Wiedza o niezgodnym statusie, w latach	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

W tabeli 9 przedstawiono częstości występowania serokonwersji HIV. Wskaźnik serokonwersji HIV-1 u mężczyzn wyniósł 0,24/100 osobołat ekspozycji na emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem, a wskaźnik serokonwersji HIV-1 u kobiet wyniósł 0,95/100 osobołat ekspozycji na emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem. Skuteczność była silnie skorelowana ze stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, ocenionym na podstawie osoczowego lub wewnątrzkomórkowego stężenia leku i była większa u uczestników w podgrupie otrzymującej aktywne porady dotyczące przestrzegania zaleceń, jak przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 9: Skuteczność w badaniu CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Tenofowiru dizoproksyl 245 mg	Emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl
Serokonwersje / N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Częstość występowania na 100 osobolat (95% CI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^a Zmniejszenie ryzyka względnego obliczone dla kohorty mITT na podstawie incydentalnej (po badaniu wyjściowym) serokonwersji. Porównania dla grup otrzymujących czynny lek badany przeprowadzono względem placebo.

Tabela 10: Skuteczność i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w badaniu CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Oznaczenie ilościowe leku badanego	Liczba próbek z wykrywalnym stężeniem tenofowiru/ całkowita liczba próbek (%)		Oszacowanie ryzyka dla ochrony przed HIV-1: Wykrycie względem braku wykrycia tenofowiru	
	Przypadek	Kohorta	Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	Wartość p
Grupa stosująca FTC/TDF ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Grupa stosująca TDF ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Badanie dodatkowe dotyczące przestrzegania zaleceń	Uczestnicy badania dodatkowego dotyczącego przestrzegania zaleceń ^b		Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	Wartość p
	Placebo	Tenofowiru dizoproksyl 245 mg+ Emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl		
Serokonwersje / N ^b	14 / 404 (3.5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a „przypadek” = osoba po serokonwersji HIV; „kohorta” = 100 losowo wybranych uczestników z grupy otrzymującej tenofowiru dizoproksyl w dawce 245 mg lub emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem. Oceniano jedynie próbki pobrane w grupie przypadków lub kohorty od uczestników poddanych randomizacji do grup otrzymujących tenofowiru dizoproksylu w dawce 245 mg lub emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem pod kątem wykrywalnego stężenia tenofowiru w osoczu.

^b Uczestnicy badania dodatkowego byli aktywnie monitorowani pod kątem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, np. odbywano nieplanowane wizyty domowe i zliczano tabletki oraz zapewniano poradnictwo w celu poprawy stopnia przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania badanego leku.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań klinicznych z emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem z udziałem dzieci i młodzieży.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu oceniono na podstawie badań przeprowadzonych z emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem podawanymi jako pojedyncze składniki.

Badania z emtrycytabiną

U niemowląt i dzieci w wieku powyżej 4 miesięcy, u większości pacjentów przyjmujących emtrycytabinę stwierdzono uzyskanie lub utrzymanie całkowitej supresji RNA HIV-1 w osoczu w trakcie 48 tygodni (u 89% uzyskano ≤ 400 kopii/ml, a u 77% uzyskano ≤ 50 kopii/ml).

Badania z tenofowiru dizoproksylem

W badaniu GS-US-104-0321, 87 pacjentów zakażonych HIV-1 w wieku od 12 do < 18 lat, którzy stosowali wcześniej leczenie, otrzymywało tenofowiru dizoproksyl ($n = 45$) lub placebo ($n = 42$) w skojarzeniu z optymalnym schematem podstawowym (ang. *optimised background regimen*, OBR) przez 48 tygodni. Ze względu na ograniczenia badania, korzyść ze stosowania tenofowiru dizoproksylu względem placebo nie została wykazana na podstawie wartości RNA HIV-1 w osoczu w 24. tygodniu. Niemniej jednak, oczekuje się wystąpienia korzyści w populacji młodzieży na podstawie ekstrapolacji danych dla osób dorosłych oraz danych porównawczych z zakresu farmakokinetyki (patrz punkt 5.2).

U pacjentów otrzymujących leczenie tenofowiru dizoproksylem albo placebo, średni wynik Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego wyniósł odpowiednio -1,004 i -0,809, a średni wynik Z-score BMD dla całego ciała wyniósł odpowiednio -0,866 i -0,584 względem wartości początkowych. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby) wyniosły -0,215 i -0,165 dla wyniku Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,254 i -0,179 dla wyniku Z-score BMD dla całego ciała, odpowiednio dla grupy tenofowiru dizoproksylu i placebo. Średni odsetek poprawy BMD był mniejszy w grupie tenofowiru dizoproksylu w porównaniu z grupą placebo. W 48. tygodniu u sześciorga nastolatków w grupie tenofowiru dizoproksylu oraz u jednego nastolatka w grupie placebo stwierdzono znaczną utratę BMD dla kręgosłupa lędźwiowego (zdefiniowaną jako utratę wynoszącą $> 4\%$). Wśród 28 pacjentów otrzymujących przez 96 tygodni leczenie tenofowiru dizoproksylem wyniki Z-score BMD zmniejszyły się o -0,341 dla kręgosłupa lędźwiowego i -0,458 dla całego ciała.

W badaniu GS-US-104-0352, 97 pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat otrzymujących wcześniej leczenie, ze stabilną supresją wirusologiczną, w czasie podawania schematu zawierającego stawudynę lub zydowudynę, poddano randomizacji, aby w jednej grupie zastąpić stawudynę lub zydowudynę tenofowiru dizoproksylem ($n = 48$), a w drugiej kontynuować pierwotny schemat ($n = 49$) przez 48 tygodni. W 48. tygodniu, u 83% pacjentów w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu oraz u 92% pacjentów w grupie terapeutycznej stawudyny lub zydowudyny, stwierdzono stężenie RNA HIV-1 wynoszące < 400 kopii/ml. Na różnicę odsetka pacjentów z wartością < 400 kopii/ml w 48. tygodniu wpłynęła przede wszystkim wyższa liczba przypadków przerwania badania w grupie terapeutycznej otrzymującej tenofowiru dizoproksyl. Po wykluczeniu brakujących danych w 48. tygodniu u 91% pacjentów w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu oraz u 94% pacjentów w grupie terapeutycznej stawudyny lub zydowudyny stwierdzono stężenie RNA HIV-1 wynoszące < 400 kopii/ml.

U dzieci i młodzieży zaobserwowano zmniejszenie BMD. U pacjentów otrzymujących leczenie tenofowiru dizoproksylem albo stawudyną lub zydowudyną średni wynik Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego wyniósł odpowiednio -1,034 i -0,498, a średni wynik Z-score BMD dla całego ciała wyniósł odpowiednio -0,471 i -0,386 względem wartości początkowych. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy randomizowanej) wyniosły 0,032 i 0,087 dla wyniku Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,184 i -0,027 dla wyniku Z-score BMD dla całego ciała, odpowiednio dla grupy tenofowiru dizoproksylu i stawudyny lub zydowudyny. Średni odsetek poprawy dla kości kręgosłupa lędźwiowego w 48. tygodniu był podobny w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu oraz w grupie terapeutycznej stawudyny lub zydowudyny. Całkowity przyrost masy kostnej był mniejszy w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu w porównaniu z grupą terapeutyczną stawudyny lub zydowudyny. U jednego uczestnika otrzymującego tenofowiru dizoproksyl zaobserwowano znaczną ($> 4\%$) utratę BMD w kręgosłupie lędźwiowym w 48. tygodniu, natomiast nie stwierdzono tego u żadnego uczestnika otrzymującego stawudynę lub zydowudynę. Wyniki Z-score BMD zmniejszyły się o -0,012 dla kręgosłupa lędźwiowego oraz o -0,338 dla całego

ciała u 64 uczestników, którzy otrzymywali tenofowiru dizoproksyl przez 96 tygodni. Wyniki Z-score BMD nie były korygowane w odniesieniu do wzrostu i masy ciała.

W badaniu GS-US-104-0352, 4 z 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży otrzymujących tenofowiru dizoproksyl przerwało badanie z powodu działań niepożądanych obejmujących zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki (mediana ekspozycji na tenofowiru dizoproksyl wyniosła 104 tygodnie).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu zakażenia HIV-1. Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biorównoważność jednej tabletki powlekanej produktu złożonego zawierającej emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem z jedną kapsułką twardą emtrycytabiny 200 mg i jedną tabletką powlekaną tenofowiru dizoproksylu 245 mg ustalono po podaniu zdrowym osobom na czczo jednej dawki. Po podaniu doustnym emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem osobom zdrowym, emtrycytabina i tenofowiru dizoproksylu zostają szybko wchłonięte, zaś tenofowiru dizoproksyl ulega przemianie do tenofowiru. Maksymalne stężenia emtrycytabiny i tenofowiru w surowicy obserwowano w ciągu 0,5 do 3 godzin po podaniu na czczo. Podanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem z posiłkiem powodowało opóźnienie wystąpienia maksymalnych stężeń tenofowiru o około trzy kwadranty i zwiększenie wartości AUC i C_{max} tenofowiru o odpowiednio około 35% i 15%, gdy produkt leczniczy podawano z bogatym w tłuszcz lub lekkim posiłkiem, w porównaniu z podaniem na czczo. Aby zoptymalizować wchłanianie tenofowiru zaleca się przyjmowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem z posiłkiem.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny i tenofowiru oszacowano odpowiednio na około 1,4 l/kg i 800 ml/kg. Po doustnym podaniu emtrycytabiny lub tenofowiru dizoproksylu, emtrycytabina i tenofowir ulegają rozmieszczeniu w całym organizmie. W warunkach *in vitro* stopień wiązania się emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił < 4% i był niezależny od stężenia w zakresie 0,02-200 µg/ml. Stopień wiązania się tenofowiru z białkami osocza lub surowicy w warunkach *in vitro* wynosił mniej niż odpowiednio 0,7 i 7,2% w zakresie stężeń tenofowiru od 0,01 do 25 µg/ml.

Metabolizm

Metabolizm emtrycytabiny jest ograniczony. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) oraz glukuronidację prowadzącą do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani tenofowir dizoproksylu, ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów CYP450. Ani emtrycytabina, ani tenofowir w warunkach *in vitro* nie hamowały metabolizmu produktów leczniczych zachodzącego za pośrednictwem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 biorących udział w biotransformacji produktów leczniczych. Ponadto emtrycytabina nie hamuje transferazy urydyno-5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronidację.

Eliminacja

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki z całkowitym odzyskiem dawki wydalanej z moczem (około 86%) oraz kałem (około 14%). Trzyście procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił

średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres połowicznej eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

Tenofowir jest wydalany głównie przez nerki, zarówno poprzez przesączanie, jak system aktywnego transportu kanalikowego, przy czym po podaniu dożylnym 70-80% dawki jest wydalane w stanie niezmiennym z moczem. Pozorny klirens tenofowiru wynosił średnio około 307 ml/min. Klirens nerkowy szacuje się na około 210 ml/min., co przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, iż czynne wydalanie kanalikowe stanowi ważną składową eliminacji tenofowiru. Po podaniu doustnym końcowy okres połowicznej eliminacji tenofowiru wynosi około 12 do 18 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki emtrycytabiny ani tenofowiru u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat).

Płeć

Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru jest podobna u mężczyzn i u kobiet.

Pochodzenie etniczne

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic związanych ze stosowaniem emtrycytabiny w farmakokinetyce ze względu na pochodzenie etniczne. Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki tenofowiru w różnych grupach etnicznych.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniano u 8 starszych dzieci zakażonych HIV-1 (w wieku od 12 do < 18 lat) z masą ciała ≥ 35 kg oraz u 23 dzieci zakażonych HIV-1 w wieku od 2 do < 12 lat. Narażenie na tenofowir obserwowane u tych pacjentów dzieci i młodzieży otrzymujących doustnie tenofowiru dizoproksyl w dawce 245 mg na dobę lub tenofowiru dizoproksyl w dawce 6,5 mg/kg mc. na dobę do czasu uzyskania dawki maksymalnej 245 mg było podobne, jak narażenie obserwowane u dorosłych otrzymujących tenofowiru dizoproksyl w dawce 245 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki tenofowiru dizoproksylu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Farmakokinetyka emtrycytabiny u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 4 miesięcy do 18 lat) jest na ogół podobna do obserwowanej u dorosłych.

Niewydolność nerek

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dla emtrycytabiny i tenofowiru po równoczesnym podaniu w postaci osobnych produktów leczniczych lub w postaci produktu złożonego u pacjentów z niewydolnością nerek. Parametry farmakokinetyczne zostały określone głównie po podaniu dawek pojedynczych 200 mg emtrycytabiny lub 245 mg tenofowiru dizoproksylu osobom nie zakażonym HIV z różnym stopniem niewydolności nerek. Stopień niewydolności nerek określono w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny (CrCl) (prawidłowa czynność nerek, - CrCl > 80 ml/min.; lekka niewydolność - CrCl = 50-79 ml/min.; umiarkowana niewydolność - CrCl = 30-49 ml/min. oraz ciężka niewydolność - CrCl = 10-29 ml/min.).

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na emtrycytabinę (%CV) zwiększyło się z 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ do 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u osób odpowiednio z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek. W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na tenofowir (%CV) zwiększyło się z 2 185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ do 3 064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6 009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u osób odpowiednio z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

Należy spodziewać się, że wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u pacjentów zakażonych HIV-1 z umiarkowaną niewydolnością nerek spowoduje wystąpienie wyższych stężeń maksymalnych w osoczu oraz niższych wartości C_{min} w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U osób w końcowym stadium niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy, narażenie na produkt leczniczy pomiędzy zabiegami hemodializy znacznie wzrastała w ciągu 72 godzin do 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ dla emtrycytabiny, a w ciągu 48 godzin do 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ dla tenofowiru.

Przeprowadzono małe badanie kliniczne w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, działania przeciwwirusowego i farmakokinetyki tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z emtrycytabiną u pacjentów zakażonych HIV i z niewydolnością nerek. W podgrupie pacjentów z początkową wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min, otrzymujących dawkę raz na dobę, występowało 2–4-krotnie zwiększone narażenie na tenofowir i pogarszającą się czynność nerek.

Nie badano właściwości farmakokinetycznych emtrycytabiny i tenofowiru u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek. Nie są dostępne dane, aby przedstawić zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u osób niezakażonych HBV o zróżnicowanym stopniu niewydolności wątroby. Farmakokinetyka emtrycytabiny u osób zakażonych HBV była na ogół podobna do występującej u osób zdrowych i osób zakażonych HIV.

Osobom niezakażonym HIV z różnym stopniem niewydolności wątroby, określonym według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg tenofowiru dizoproksylu. U osób z niewydolnością wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie uległa zasadniczym zmianom, sugerując, że w ich przypadku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Średnie wartości (%CV) C_{max} oraz $AUC_{0-\infty}$ tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 2050 (50,8%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2310 (43,5%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u osób z ciężką niewydolnością wątroby.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Emtrycytabina:

Dotyczące emtrycytabiny dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Tenofowiru dizoproksyl:

Niekliniczne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kości oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kości rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (BMD, ang. *bone mineral density*) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kości u młodych dorosłych szczurów i psów występowało, jeśli narażenie było co najmniej 5-krotnie większe od narażenia u dzieci i młodzieży lub dorosłych pacjentów; toksyczne oddziaływanie na kości występowało u młodocianych zakażonych małp, u których narażenie było bardzo duże po podaniu podskórnym

(co najmniej 40-krotnie większe od narażenia u pacjentów). Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na mające związek z produktem leczniczym zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim i możliwość wtórnego zmniejszenia się BMD.

W badaniach genotoksyczności uzyskano dodatni wynik w teście *in vitro* na chłoniaku mysim, niejednoznaczne wyniki w jednym ze szczepów zastosowanych w teście Ames'a oraz słabo dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy DNA (UDS, ang. *unscheduled DNA synthesis*) w kulturach pierwotnych hepatocytów szczurzych. Natomiast w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

Badania rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzone na szczurach i myszach, wykazały jedynie nieliczne przypadki guzów dwunastnicy po zastosowaniu skrajnie wysokiej dawki u myszy. Jest mało prawdopodobne, aby guzy te mogły mieć znaczenie u ludzi.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciężę ani parametry płodu. Jednak tenofowiru dizoproksylu zmniejszył wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności okołoporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

Skojarzenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu:

Badania dotyczące genotoksyczności i podania wielokrotnego, trwające miesiąc lub krócej, z zastosowaniem skojarzenia tych dwóch substancji czynnych, nie wykazały nasilania się działania toksycznego w porównaniu z badaniami poszczególnych substancji czynnych tego produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza o niewielkim stopniu podstawienia (L-HCP)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Błękit brylantowy FCF, lak aluminiowy (E133)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

Butelka: należy zużyć w ciągu 90 dni od otwarcia

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE z białym nieprzezroczystym zamknięciem z polipropylenu lub białym nieprzezroczystym zamknięciem z zabezpieczeniem przed dziećmi, z uszczelnieniem indukcyjnym z aluminium i pochłaniaczem wilgoci oznaczonym „DO NOT EAT”, zawierająca 30 tabletek powlekanych oraz opakowanie wielokrotne zawierające 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych.

Formowany na zimno blister z wtopioną warstwą osuszającą z jednej strony i wzmocnioną folią aluminiową z drugiej, zawierający 30 tabletek powlekanych.

Opakowanie z blistrami formowanymi na zimno z pojedynczą dawką zawierające 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs,
69 800 Saint Priest,
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/002
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.