

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (co odpowiada 291,5 mg fosforanu tenofowiru dizoproksylu lub 136 mg tenofowiru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Niebieska, obustronnie wypukła tabletki powlekana bez linii podziału, o wymiarach ok. 19,35 mm × 9,75 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starszym, o masie ciała co najmniej 35 kg: jedna tabletki powlekana jeden raz na dobę.

Jeżeli będzie konieczne przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki jednego ze składników produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, dostępne są produkty zawierające samą emtrycytabinę lub sam tenofowiru dizoproksyl do leczenia zakażenia HIV-1. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych tych leków.

Jeżeli pominięto dawkę produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy przyjąć jak najszybciej i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pominięto dawkę produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva wystąpiły wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 osób z zaburzeniem czynności nerek zwiększa się narażenie na emtrycytabinę i tenofowir (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Osoby dorosłe z niewydolnością nerek

Produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy stosować tylko u osób z klirensiem 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
Lekka niewydolność nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min)	Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem emtrycytabiny i disoproksylu tenofowiru raz na dobę (patrz punkt 4.4).
Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min)	Podawanie emtrycytabiny i disoproksylu tenofowiru co 48 godzin jest zalecane na podstawie danych farmakokinetycznych z modelowania pojedynczej dawki dla emtrycytabiny i disoproksylu tenofowiru u pacjentów niezakażonych HIV, z różnym stopniem niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).
Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie	Produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie jest zalecany, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych.

Dzieci i młodzież z niewydolnością nerek:

Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny/tenofowiru disoproksylu 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 bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

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

Tabletki produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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.

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 produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva u uprzednio leczonych produktami przeciwretrowirusowymi pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R (patrz punkt 5.1).

Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci zakażeni HIV-1 z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C leczeni przeciwretrowirusowo 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 leczenia zakażenia HIV.

W przypadku równoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych 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 dizoproksylu jest wskazany do leczenia HBV, a w badaniach farmakodynamicznych emtrycytabina wykazywała aktywność przeciw HBV. Nie określono jednak bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva szczególnie u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV.

Przerwanie stosowania produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva u pacjentów zakażonych HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych HBV, którzy przegrali stosowanie produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva, 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 zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu 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 leku przez wątrobę oraz drogę eliminacji emtrycytabiny przez nerki, jest mało

prawdopodobne, aby u pacjentów z niewydolnością wątroby konieczne było dostosowanie dawki produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (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 przeciwtretowirusowej (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 dizoprosylu obserwowano niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalik bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego) (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie parametrów nerkowych

U wszystkich osób przed rozpoczęciem leczenia produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva zakażenia HIV-1 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 któregośkolwiek pacjenta otrzymującego produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 kanalik bliższego nerki). 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 rozważyć przerwanie leczenia produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Przerwanie leczenia produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva było badane tylko w bardzo ograniczonym stopniu u pacjentów zakażonych HIV-1 z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min). U pacjentów zakażonych HIV-1 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 dizoprosyl 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 produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 u pacjentów otrzymujących produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva z wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 tabletki złożonej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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.

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, 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 144. tygodniu leczenia zmniejszenie wartości BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kośćca 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.

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

Nie ma pewności odnośnie toksycznego wpływu na kości i nerki związanego z długoterminowym wpływem tenofowiru dizoproksylu. 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 emtrycytabinę i 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 kanalika bliższego nerki). W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości ze strony nerek, należy skonsultować się z nefrologiem, aby rozważyć przerwanie leczenia. Przerwanie leczenia produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek, a stosowanie należy przerwać u tych pacjentów, u których w czasie stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva rozwinie się niewydolność nerek.

Wpływ na kości

Tenofowir dizoproksylu może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ zmian BMD związanych z tenofowiru dizoproksylem 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 przeciwretrowirusowej 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 produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva lub u których stosowana jest inna terapia przeciwretrowirusowa 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 produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva i leków 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 produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva 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 dizoproksyl i wzmocnionego inhibitora proteazy.

Produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva nie należy przyjmować równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowiru, alafenamid tenofowiru lub inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva nie należy przyjmować równocześnie z 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 środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podczas równoczesnego podawania ledipaswiru/sofosbuwiru lub sofosbuwiru/welpataswiru i środka 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/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 trzema nukleozydami

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 leczenia 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 produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva z trzecim analogiem nukleozydu.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad emtrycytabiną i 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 produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u osób w podeszłym wieku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ponieważ Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva zawiera emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl, każda z interakcji zidentyfikowanych dla tych substancji może dotyczyć produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. 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

Produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl, tenofowiru alafenamid albo inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.4). Produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy przyjmować równocześnie z dipiwoksyłem adefowiru.

Dydanozyna

Równoczesne podawanie produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe (np. cydofowirem) może prowadzić do zwiększenia stężenia emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) równocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

Należy unikać podawania Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva 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

Ponizej, w tabeli 2 wymieniono interakcje zachodzące między produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami 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 produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 300 mg tenofowiru dizoproksylu)
LEKI PRZECIWKAZAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 - ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 - ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 - ↑ 10)</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%</p>	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.)	<p>Darunawir: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%</p>	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.)	<p>Lopinawir, rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 - ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 - ↑ 66)</p>	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 dizoproksyl	<p>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 mleczanowej, czasem kończące się zgonem.</p> <p>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 do leczenia zakażenia HIV-1.</p>	Nie zaleca się równoczesnego podawania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i dydanozyny (patrz punkt 4.4).
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lamiwudyna, tenofowiru dizoproksyl	<p>Lamiwudyna: AUC: ↓ 3% (↓ 8% - ↑ 15) C_{max}: ↓ 24% (↓ 44 - ↓ 12) C_{min}: NO</p> <p>Tenofowir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 - ↑ 8) C_{max}: ↑ 102% (↓ 96 - ↑ 108) C_{min}: NO</p>	Produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy podawać równocześnie z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).
Efawirenz, tenofowiru dizoproksyl	<p>Efawirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 - ↑ 1) C_{max}: ↓ 4% (↓ 9 - ↑ 2) C_{min}: NO</p> <p>Tenofowir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 - ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 - ↑ 22) C_{min}: NO</p>	Nie jest wymagana modyfikacja dawki efawirenz.

LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE		
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV)		
Dipiwoksyl adefowiru, tenofowiru dizoproksyl	<p>Dipiwoksyl adefowiru: AUC: ↓ 11% (↓ 14 - ↑ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 - ↓ 0) C_{min}: NO</p> <p>Tenofowir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 - ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 - ↑ 6) C_{min}: NO</p>	Produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy podawać równocześnie z dipiwoksylem adefowiru (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)		
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)¹</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 - ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 - ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 - ↑ 150)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 - ↑ 49)</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 - ↑ 84)</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 - ↑ 64)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 - ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 - ↑ 57)</p>	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/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 środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)¹</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 - ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 - ↓ 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 - ↑ 63)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 - ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 - ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 - ↑ 70)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/ sofosbuwiru i 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 środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). 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>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 - ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 - ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 - ↑ 24)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>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 - ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 - ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 - ↑ 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 × d., 400 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × 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: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 - ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 - ↑ 110)</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.) + dolutegrawir (50 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x 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 tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
--	---	---

<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 to ↑ 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>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>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu 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 x d., 100 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.)</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 tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu 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 x d., 100 mg 1 x d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 200 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ 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>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu 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 x d., 100 mg 1 x d.) + raltegrawir (400 mg 2 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoprosyłu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x 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 tenofowiru dizoprosyłu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoprosyłu (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x 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 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x 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>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja 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>Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 - ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 - ↑ 16)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 - ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	<p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p>
<p>Rybawiryna, tenofowiru dizoproksyl</p>	<p>Rybawiryna: AUC: ↑ 26% (↑ 20 - ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 - ↑ 1) C_{min}: NO</p>	<p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki rybawiryny.</p>

Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi opryszczki		
Famcyklowir, emtrycytabina	Famcyklowir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 - ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 - ↑ 11) C _{min} : NO Emtrycytabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 - ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 - ↑ 1) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki famcyklowiru.
Leki przeciwprątkowe		
Ryfampicyna, tenofowiru dizoproksyl	Tenofowir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 - ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 - ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 - ↓ 9)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat, etynyloestradol, tenofowiru dizoproksyl	Norgestymat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 - ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 - ↑ 24) C _{min} : NO Etynyloestradol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 - ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 - ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 - ↑ 6)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki norgestymatu, etynyloestradolu.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Takrolimus, tenofowiru dizoproksyl, emtrycytabina	Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 - ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 - ↑ 9) C _{min} : NO Emtrycytabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 - ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 - ↓ 5) C _{min} : NO Tenofowir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 - ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 - o ↑ 27) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki takrolimusu.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon, tenofowiru dizoproksyl	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 - ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 - ↑ 14) C _{min} : NO	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 w okresie ciąży nie wskazuje, że emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód/novorodka. Badania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu na zwierzętach nie

wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego powodu można rozważyć stosowanie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie powinien być stosowany w okresie 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 produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować osoby stosujące lek, że podczas leczenia zarówno emtrycytabiną, jak i tenofowiru dizoproksylem zgłaszano przypadki zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W otwartym, zrandomizowanym 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 lekami, gdy każdy z nich podawano z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy) z zastosowaniem emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku 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: Tabelaaryczne podsumowanie działań niepożądanych związanych z poszczególnymi składnikami emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Częstość występowania	Emtrycytabina	Tenofowiru dizoproksyl
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:		
<i>Często:</i>	neutropenia	
<i>Niezbyt często:</i>	niedokrwistość ²	
Zaburzenia układu immunologicznego:		
<i>Często:</i>	reakcje uczuleniowe	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:		
<i>Bardzo często:</i>		hipofosfatemia ¹
<i>Często:</i>	hiperglikemia, hipertrójglicerydemia	
<i>Niezbyt często:</i>		hipokaliemia ¹
<i>Rzadko:</i>		kwasicza mleczanowa
Zaburzenia psychiczne:		
<i>Często:</i>	bezsenność, niezwykle sny	
Zaburzenia układu nerwowego:		
<i>Bardzo często:</i>	ból głowy	zawroty głowy
<i>Często:</i>	zawroty głowy	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit:		
<i>Bardzo często:</i>	biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
<i>Często:</i>	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, bóle brzucha, dyspepsja	bóle brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
<i>Niezbyt często:</i>		zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:		
<i>Często:</i>	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy, hiperbilirubinemia	zwiększona aktywność aminotransferaz
<i>Rzadko:</i>		stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:		
<i>Bardzo często:</i>		wysypka
<i>Często:</i>	wysypka pęcherzykowo- pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) ²	
<i>Niezbyt często:</i>	obrzęk naczynioruchowy ³	
<i>Rzadko:</i>		obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:		
<i>Bardzo często:</i>	zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
<i>Niezbyt często:</i>		rabdomioliza ¹ , osłabienie mięśni ¹
<i>Rzadko:</i>		rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i rzadko przyczyniające się do złamań) ^{1,3} , miopatia ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:		
<i>Niezbyt często:</i>		zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki w tym zespół Fanconi'ego
<i>Rzadko:</i>		niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ³ , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:		
<i>Bardzo często:</i>		astenia
<i>Często:</i>	ból, astenia	

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

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 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 dizoprosyłu. 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 dizoprosyłu w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność nerek

Ponieważ emtrycytabina i tenofowiru dizoprosyl mogą spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu stosowania tenofowiru dizoprosyłu zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoprosyłu. 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 dizoprosyłu (patrz punkt 4.4).

Interakcje z dydanozyną

Nie zaleca się równoczesnego podawania tenofowiru dizoprosyłu 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 przeciwtretowirusowego 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 przeciwtretowirusowymi. 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 2 do < 18 lat), którzy otrzymywali tenofowir dizoproksylu (n = 93) albo placebo lub czynny komparator (n = 91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi 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 z udziałem 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 12 do < 18 lat) wyniki Z-score BMD zaobserwowane u uczestników otrzymujących tenofowir dizoproksyl były niższe niż u osób otrzymujących placebo. U dzieci zakażonych HIV-1 (w wieku 2 do 15 lat) wyniki Z-score BMD zaobserwowane u uczestników, którzy zmienili leczenie na tenofowir dizoproksylu 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 2 do 15 lat) otrzymywało tenofowir dizoproksylu przez medianę 313 tygodni. Czterech z 89 pacjentów przerwało badanie z powodu działań niepożądanych obejmujących zaburzenia czynności kanalika 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, która poprawiła się po odstawieniu tenofowiru dizoproksylu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby z niewydolnością nerek

Ponieważ tenofowiru dizoproksyl może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich osób dorosłych z niewydolnością nerek otrzymujących produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, PL-02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, należy obserwować stan 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 adenozyne. 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 trójfosforan emtrycytabiny i dwufosforan tenofowiru. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno emtrycytabina jak i tenofowir mogą ulegać pełnej fosforylacji, gdy znajdują się równocześnie

w komórkach. Trójfosforan emtrycytabiny oraz dwufosforan tenofowiru hamują kompetycyjnie odwrotną transkryptazę HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA. Zarówno trójfosforan emtrycytabiny, jak i dwufosforan tenofowiru 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 przeciwwirusowe skojarzenia emtrycytabiny i tenofowiru. W badaniach nad skojarzeniem tych leków 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 leki oraz na lamiwudynę, emtrycytabinę i tenofowir. Należy unikać stosowania tenofowiru dizoproksylu 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. HIV-1 wykazujący 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (ang. *thymidine-analogue associated mutations*, TAM), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazał zmniejszoną wrażliwość na tenofowir dizoproksyl.

In vivo: W otwartym, zrandomizowanym 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 lekiem. Od 144. tygodnia:

- Mutacja M184V/I rozwinęła się u 2 z 19 (10,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl, efawirenz oraz u 10 z 29 (34,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej lamiwudynę, zydowudynę, efawirenz (wartość $p < 0,05$, test dokładności Fishera porównujący grupę leczoną emtrycytabiną, tenofowiru dizoproksylem z grupą leczoną lamiwudyną, zydowudyną spośród wszystkich pacjentów).
- 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, tenofowiru dizoproksylem, efawiranzem oraz w wirusie u 21 z 29 (72%) pacjentów w grupie porównawczej.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo kliniczne

W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo pacjenci dorośli zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl 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 dizoproksylem podawano emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl 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). Pierwszorzędownym 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 pierwszorzędowego punktu końcowego po 48 tygodniach pokazały, że skojarzenie emtrycytabiny, tenofoviru dizoproksylu i efawirenu wykazały przewagę skuteczności działania przeciwwirusowego 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 przeciwwirusowo pacjentom zakażonym HIV-1 podawano emtrycytabinę, tenofoviru dizoproksyl i efawirenz

	GS-01-934 Leczenie przez 48 tygodni		GS-01-934 Leczenie przez 144 tygodnie	
	Emtrycytabina + tenofoviru dizoproksyl + efawirenz	Lamiwudyna + zydowudyna + efawirenz	Emtrycytabina + tenofoviru 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	0,002a		0,089a	
Różnica (95% CI)	32 (9 do 55)		41 (4 do 79)	

* Pacjentom leczonym emtrycytabiną, tenofoviru dizoproksylem i efawirenzem podawano emtrycytabinę, tenofoviru dizoproksyl i efawirenz 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 Elteren

W zrandomizowanym badaniu klinicznym (M02-418) 190 dorosłym dotychczas nieleczonym przeciwwirusowo podawano raz na dobę emtrycytabinę i tenofovirun 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 tenofoviru dizoproksylem w ramach skojarzonej terapii przeciwwirusowej, aby opanować zakażenie HIV, powoduje zmniejszenie miana DNA HBV (odpowiednio zmniejszenie o 3 log₁₀ lub o 4 do 5 log₁₀) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu oceniono na podstawie badań przeprowadzonych gdy podawano je 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 tenofowir dizoproksylu (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 tenofowir dizoproksylu zaobserwowano znaczą (> 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 tenofowir 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 tenofowir dizoproksylu przerwało badanie z powodu działań niepożądanych obejmujących zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki (mediana ekspozycji na tenofowir dizoproksylu wyniosła 104 tygodnie).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w leczeniu zakażenia HIV-1 u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biorównoważność jednej tabletki powlekanej zawierającej emtrycytabinę i fosforanu tenofowiru dizoproksyl z jedną kapsułką twardą emtrycytabiny 200 mg i jedną tabletką powlekaną tenofowiru dizoproksylu 245 mg ustalono po podaniu zdrowym osobom na czczo pojedynczej dawki. Po podaniu doustnym emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu osobom zdrowym, emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl 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 i tenofowiru dizoproksylu z posiłkiem powodowało opóźnienie wystąpienia maksymalnych stężeń tenofowiru o około trzy kwadransy i zwiększeniem wartości AUC i C_{max} tenofowiru o odpowiednio około 35% i 15%, gdy podawano lek z bogatym w tłuszcz lub lekkim posiłkiem, w porównaniu z podaniem na czczo. Aby zoptymalizować wchłanianie tenofowiru zaleca się przyjmowanie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu najlepiej z posiłkiem.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny i tenofowiru w 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 tenofowiru dizoproksyl, ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów CYP450. Ani emtrycytabina, ani tenofowir w warunkach *in vitro* nie hamowały metabolizmu leków zachodzącego za pośrednictwem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 biorących udział w biotransformacji leków. 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%). 13% 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 nie zmienionym 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 przeprowadzono 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 przeprowadzono swoistych badań farmakokinetyki tenofowiru w różnych grupach etnicznych.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu 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 pediatrycznych otrzymujących doustnie dizoproksyl tenofowiru w dawce 245 mg na dobę lub dizoproksyl tenofowiru w dawce 6,5 mg/kg mc. na dobę do czasu uzyskania dawki maksymalnej 245 mg było podobne, jak narażenie obserwowane u dorosłych otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w dawce 245 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki dizoproksylu tenofowiru 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 preparatów lub w postaci produktu leczniczego zawierającego emtrycytabinę i tenofowir u pacjentów z niewydolnością nerek. Parametry farmakokinetyczne zostały określone głównie po podaniu pojedynczych dawek 200 mg emtrycytabiny lub 245 mg dizoproksylu tenofowiru 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 i tenofowiru dizoprosyłu 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 lek 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 dizoprosyłu 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 i tenofowiru dizoprosyłu u osób 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 pacjentów zakażonych HIV.

Osobom niezakażonym HIV z różnym stopniem niewydolności wątroby, określonym według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg tenofowiru dizoprosyłu. 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 2 050 (50,8%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2 310 (43,5%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (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 wynikające 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.

Tenofowir dizoprosyłu

Niekliniczne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoprosyłu, 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 lekiem 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, ciężar ani parametry płodu. Jednak tenofowiru dizoproksyl zmniejszył wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniu toksyczności około- i poporodowej 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

Kroskarmeloza sodowa

Talk

Hydrofobowa krzemionka koloidalna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek

Makrogol

Talk

Lak aluminiowy czerwieni indygo (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu opakowania patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki wykonane z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzone w polipropylenowe zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci i zgrzewane zabezpieczenie z folii aluminiowej, zawierające 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako środek osuszający (w pojemniku HDPE).

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

Tekturowe opakowania zewnętrzne zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe opakowania zewnętrzne zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania i usuwania produktu leczniczego

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

Otwarcie butelki następuje przez naciśnięcie wieczka zabezpieczającego przed dziećmi i przekręcenie go w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Prague 10, Republika Czeska.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1148/001

EU/1/16/1148/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2017

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