

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., 200 mg/245 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny (*Emtricitabinum*) oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (*Tenofovirum disoproxilum*) (co odpowiada 300,7 mg bursztynianu tenofowiru dizoproksylu lub 136 mg tenofowiru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Niebieskie, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 20 mm x 10 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Dorośli: jedna tabletki jeden raz na dobę.

Jeżeli będzie konieczne przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki jednego ze składników produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., dostępne są produkty lecznicze 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 leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. należy przyjąć jak najszybciej i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pominięto dawkę produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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/Tenofovir disoproxil Krka d.d. wystąpiły wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., nie należy przyjmować drugiej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 z zaburzeniami czynności nerek

	Leczenie zakażenia HIV-1
Lekkie zaburzenia czynności 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).
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min)	Podawanie produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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).
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie	Produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nie jest zalecany, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych.

Zaburzenia czynności wątroby:

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

Dzieci i młodzież:

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. z pokarmem. Tabletki produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. można rozkruszyć i zawiesić w około 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego, po czym natychmiast wypić.

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 leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 terapii zakażenia HIV.

W przypadku jednoczesnego 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 sofosbuvirem* poniżej.

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

Przerwanie stosowania produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u pacjentów zakażonych HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych HBV, którzy przegrali stosowanie produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., 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 ani skuteczności stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nie jest u nich wymagana modyfikacja dawki. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Biorąc pod uwagę minimalny stopień metabolizmu produktu leczniczego przez wątrobę oraz drogę eliminacji emtrycytabiny przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne było dostosowanie dawki produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (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 przeciwretrowirusowej (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

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 kanalka bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego) (patrz punkt 4.8).

U wszystkich osób przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych poniżej.

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 kanalka 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 leczniczym Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 zakażonych HIV-1 z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min). U pacjentów zakażonych HIV-1 z klirens 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 klirens 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 produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u pacjentów z klirens 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 leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. z wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 kanalka 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 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.

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 leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Należy unikać podawania produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 dizoproksylu tenofowirem i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. podaje się jednocześnie 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 zaburzenia czynności nerek. U tych pacjentów konieczne jest ścisłe kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.5). U pacjentów zakażonych HIV-1 z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek należy dokładnie rozważyć jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i wzmocnionego inhibitora proteazy.

Produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nie należy przyjmować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę, tenofowiru dizoproksyl, tenofowiru alafenamid lub inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nie należy przyjmować jednocześnie z adefowiru dipiwoksylem.

Stosowanie z ledipaswirem i sofosbuwirem

Wykazano, że jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu z ledipaswirem i sofosbuwirem 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 jednoczesnego podawania ledipaswiru i sofosbuwiru i produktu leczniczego wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z jednoczesnym stosowaniem, szczególnie u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów przyjmujących ledipaswir i sofosbuwir jednocześnie z tenofowiru dizoproksylem i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z tenofowiru dizoproksylem.

Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny:

Jednoczesne 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. Jednoczesne 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 produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. z trzecim analogiem nukleozydu.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u 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 leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u osób w podeszłym wieku.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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

Ponieważ Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. zawiera emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru, każda z interakcji zidentyfikowanych dla tych substancji może dotyczyć produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Podczas jednoczesnego podawania emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru 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 jednoczesne stosowanie

Produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nie należy przyjmować jednocześnie z adefowiru dipiwoksylem.

Dydanozyna: Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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, jednoczesne podawanie produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o aktywne wydzielanie kanalikowe (np. cydofowirem) może prowadzić do zwiększenia stężenia emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) jednocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

Należy unikać podawania produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jednocześnie 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 produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 poszczególnymi składnikami emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem 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 produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWKAZAŻNE		
Produkty lecznicze przeciwretrowirusowe		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (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.	

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 produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
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 dizoproksyl	Jednocześnie 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. Jednoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru 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.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i dydanozyny (patrz punkt 4.4).
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	

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 produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Lamiwudyna z tenofowiru dizoproksylem	Lamiwudyna: AUC: ↓ 3% (↓ 8% do ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 do ↓ 12) C _{min} : NO Tenofowir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 do ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 do ↑ 108) C _{min} : NO	Produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nie należy podawać jednocześnie z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).
Efawirenz z tenofowiru dizoproksylem	Efawirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 do ↑ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 2) C _{min} : NO Tenofowir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 do ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 do ↑ 22) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki efawirenu.
PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWKAZAŻNE		
Produkty lecznicze przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV)		
Adefowiru dipiwoksyl z tenofowiru dizoproksylem	Adefowiru dipiwoksyl: AUC: ↓ 11% (↓ 14 do ↑ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 0) C _{min} : NO Tenofowir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 do ↑ 6) C _{min} : NO	Produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nie należy podawać jednocześnie z adefowiru dipiwoksylem (patrz punkt 4.4).
Produkty lecznicze przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)		
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) ¹	Ledipaswir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84) C _{min} : ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150) Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49) Atazanawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84) Rytonawir:	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i ledipaswiru, sofosbuwiru, 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 produktem leczniczym wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub

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 produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka d.d. (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64) Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58) C _{min} : ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57)	kobicystatem). Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir, sofosbuvir (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	Ledipaswir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18) C _{max} : ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rytonawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63) Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59) C _{max} : ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74) C _{min} : ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego 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 produktem leczniczym 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).
Ledipaswir, sofosbuvir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru	Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C _{max} : ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C _{min} : ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania

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 produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka d.d. (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
(600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuvir: 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 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p>	niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

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 produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
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>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 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)</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).
Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 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 do ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

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 produktem leczniczym Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Rybawiryna z tenofowiru dizoproksylem	Rybawiryna: AUC: ↑ 26% (↑ 20 do ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 do ↑ 1) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki rybawiryny.
Produkty lecznicze przeciwwirusowe przeciwko wirusowi opryszczki		
Famcyklowir z emtrycytabiną	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.
Produkty lecznicze przeciwprątkowe		
Ryfampicyna z tenofowiru dizoproksylem	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 z tenofowiru dizoproksylem	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.
PRODUKTY LECZNICZE IMMUNOSUPRESYJNE		
Takrolimus z tenofowiru dizoproksylem + emtrycytabina	Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 do ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 do ↑ 9) C _{min} : NO Emtrycytabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 do ↓ 5) C _{min} : NO Tenofowir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 27) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki takrolimusu.
OPIOIDOWE PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon z tenofowiru dizoproksylem	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 do ↑ 14) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki metadonu.

NO = nie obliczono.

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

² Główny metabolit sofosbuviru w krwiobiegu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczona liczba danych (300-1000 kobiet w ciąży) dotycząca 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 produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

Karmienie piersią

Wykazano, że emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 osoby stosujące produkt leczniczy, 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 (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 przeciwtretowirusowymi produktami leczniczymi.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy) z zastosowaniem połączenia emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu, 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 emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksyl 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:		kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>		
Często:	bezsenna, niezwykle sny	
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>		
Bardzo często:	ból głowy	zawroty głowy
Często:	zawroty głowy	ból głowy
<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

Częstość występowania	Emtrycytabina	Tenofowiru dizoprosyl
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 kanalikula bliższego nerki w tym zespół Fanconi'ego
Rzadko:		niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ³ , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<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 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 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 dizoprosylu. 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 dizoprosyl w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek:

Ponieważ produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu stosowania tenofowiru dizoprosylu 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 dizoprosylu. Pacjenci z ryzykiem zaburzenia czynności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzenia czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci jednocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoprosylu (patrz punkt 4.4).

Interakcje z dydanozyną:

Nie zaleca się jednoczesnego podawania tenofowiru dizoprosylu 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 przeciwretrowirusowego 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

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka d.d. w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby z zaburzeniami czynności nerek:

Ponieważ tenofowiru dizoproksyl może wykazywać działanie nefrotoksyczne, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Krka d.d. (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

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 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. Tenofoviru dizoproksyl w warunkach *in vivo* ulega przemianie do tenofoviru - analogu monofosforanu nukleozydu (nukleotydu) - monofosforanu adenozy. Zarówno emtrycytabina, jak i tenofovir działają wybiórczo na ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV-1 i HIV-2) oraz wirusa zapalenia wątroby typu B.

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

Zarówno emtrycytabiny trójfosforan, jak i tenofoviru 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 tenofoviru. 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 tenofovir w przypadku mutacji K65R. Wirusy odporne na emtrycytabinę z mutacją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofovir 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 tenofovir. Należy unikać stosowania tenofoviru dizoproksylu u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R. Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofovir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycytabinę, lamiwudynę i tenofovir. 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 tenofoviru dizoproksyl.

In vivo - leczenie HIV-1: W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo 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 tenofoviru dizoproksylem 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 tenofoviru dizoproksylem z grupą leczoną lamiwudyną z 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 z tenofoviru dizoproksylem i

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 przeciwtretowirusowo pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycyabinę, 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 emtrycyabiną i tenofowiru dizoproksylem podawano emtrycyabinę z tenofowiru dizoproksylem 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 przeciwwirusowego w porównaniu ze skojarzeniem ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny z efawiranzem, 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 przeciwtretowirusowo pacjentom zakażonym HIV-1 podawano emtrycytabinę, tenofowir dizoproksylu 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	
Różnica (95% CI)	32 (9 do 55)		41 (4 do 79)	

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

** Wartość p oparta na teście Cochrańa-Mantela-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 przeciwwretrowirusowo podawano raz na dobę emtrycyabinę 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 emtrycyabiną lub tenofowiru dizoproksylem w ramach skojarzonej terapii przeciwwretrowirusowej, 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 określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biorównoważność jednej tabletki powlekanej zawierającej emtrycyabinę 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 pojedynczej dawki. Po podaniu doustnym emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem osobom zdrowym, emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl zostają szybko wchłonięte, zaś tenofowiru dizoproksyl ulega przemianom 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 zwiększeniem 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 produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 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 wydalonej 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 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 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.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dla emtrycytabiny i tenofowiru po jednoczesnym podaniu ich w postaci osobnych produktów leczniczych lub w postaci złożonego produktu leczniczego zawierającego emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Parametry farmakokinetyczne zostały określone głównie po podaniu dawek pojedynczych 200 mg emtrycytabiny lub 245 mg tenofowiru dizoproksyl 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; lekkie zaburzenia czynności nerek - CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenia czynności nerek - CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia czynności nerek - 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 lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Należy spodziewać się, że wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u pacjentów zakażonych HIV-1 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności 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 dizoproksylu w skojarzeniu z emtrycytabiną u pacjentów zakażonych HIV i z zaburzeniami czynności 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u osób z zaburzeniami czynności 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 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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 umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności 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, ciążę ani parametry płodu. Jednak tenofowiru dizoprosyl zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniu toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

Skojarzenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu:

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 produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu stearylofumarat
Kwas stearynowy

Otoczka

Hypromeloza 5cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol
Lak aluminowy czerwieni indygo (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 1 miesiąc

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Butelka HDPE

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry

Blistry z folii OPA/Aluminium/PE+środek pochłaniający wilgoć/Aluminium
Opakowania: 28 i 84 tabletki powlekane

Butelka HDPE

Butelki wykonane z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zaopatrzone w polipropylenowe zamknięcie z żelazem krzemionkowym będącym środkiem pochłaniającym wilgoć.
Opakowania: 30 tabletek powlekanych (1x30) i 90 tabletek powlekanych (3x30)

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Blistry

28 tabletek powlekanych: EU/1/17/1182/001
84 tabletki powlekane: EU/1/17/1182/003

Butelka

30 tabletek powlekanych: EU/1/17/1182/002
90 (3 x 30) tabletek powlekanych: EU/1/17/1182/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.2017r.

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>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) powinien zapewnić, że wszyscy lekarze, którzy będą przepisywać i (lub) stosować produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u pacjentów dorosłych, otrzymają zestaw materiałów edukacyjnych dla lekarzy zawierający Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz odpowiednie broszury edukacyjne, zgodnie z poniższą listą:

- Broszura edukacyjna dotycząca chorób nerek i zakażenia HIV

Broszura edukacyjna dotycząca chorób nerek i zakażenia HIV powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia chorób nerek u pacjentów zakażonych HIV w przypadku stosowania produktów zawierających dizoproksylu tenofowir, takich jak produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..
- Produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści leczenia przeważają możliwe zagrożenia.
- Należy unikać podawania produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Jeśli produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jest stosowany z lekami o działaniu nefrotoksycznym, należy ściśle kontrolować czynność nerek zgodnie z zalecanym schematem postępowania.
- U pacjentów należy ocenić wyjściową czynność nerek przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..
- Znaczenie regularnego monitorowania czynności nerek w czasie stosowania produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..
- Zalecany schemat monitorowania czynności nerek z uwzględnieniem obecności lub braku dodatkowych czynników ryzyka zaburzenia czynności nerek.
- Instrukcje używania linijki z suwakiem do oznaczania klirensu kreatyniny.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BLISTRY I BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., 200 mg/245 mg, tabletki powlekane
Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (co odpowiada 300,7 mg bursztynianu tenofowiru dizoproksylu lub 136 mg tenofowiru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera m.in. laktozę jednowodną.
Dodatkowe informacje - patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

Blistry:

28 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

Butelka:

30 tabletek powlekanych

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Butelka:

Termin ważności po pierwszym otwarciu butelki: 1 miesiąc

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Blistry

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Blistry

28 tabletek powlekanych: EU/1/17/1182/001

84 tabletki powlekane: EU/1/17/1182/003

Butelka

30 tabletek powlekanych: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) tabletek powlekanych: EU/1/17/1182/004

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (folia OPA/Aluminium/PE+środek pochłaniający wilgoć/Aluminium)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., 200 mg/245 mg, tabletki powlekane
Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., 200 mg/245 mg, tabletki powlekane
Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (co odpowiada 300,7 mg bursztynianu tenofowiru dizoproksylu lub 136 mg tenofowiru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera m.in. laktozę jednowodną.
Dodatkowe informacje - patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:
Termin ważności po pierwszym otwarciu butelki: 1 miesiąc
Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., 200 mg/245 mg, tabletki powlekane

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Jak przyjmować lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i w jakim celu się go stosuje

Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. zawiera dwie substancje czynne:

emtrycytabinę oraz tenofowiru dizoproksyl. Obie te substancje czynne są lekami *przeciwwretrowirusowymi* stosowanymi w leczeniu zakażeń HIV. Emtrycytabina jest *nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy*, a tenofowir jest *nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy*, jednakże obydwie substancje są na ogół określane jako NRTI i działają poprzez zakłócanie normalnego działania enzymu (odwrotnej transkryptazy), mającego kluczowe znaczenie w procesie namnażania się wirusa.

- **Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jest stosowany w leczeniu osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1).**
- W leczeniu zakażenia HIV lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi lekami.
- Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. można podawać zamiast emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu przyjmowanych oddzielnie w tych samych dawkach.

Osoby, które są HIV-dodatnie, mogą nadal przenosić HIV podczas stosowania tego leku, ale ryzyko jest mniejsze dzięki zastosowaniu skutecznej terapii przeciwwretrowirusowej. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. Podczas przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Nie przyjmować leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. w leczeniu zakażenia HIV jeśli pacjent ma uczulenie na emtrycytabinę, tenofowir, tenofowiru dizoproksyl lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

→ Pacjent, którego to dotyczy, powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. w celu leczenia zakażenia HIV:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. może szkodliwie oddziaływać na nerki.** Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekarz, aby ocenić czynność nerek, może zlecić przeprowadzenie badań krwi. Należy powiadomić lekarza o przebytej chorobie nerek lub gdy badania świadczą o chorobie nerek. W przypadku choroby nerek lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. lub, jeżeli pacjent jest zakażony HIV, rzadsze przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Nie zaleca się stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek lub jest on poddawany dializie.

Schorzenia kości (czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

- **Pacjenci, u których w przeszłości występowała choroba wątroby, w tym zapalenie wątroby, powinni skonsultować się z lekarzem.** Pacjenci zakażeni HIV, u których występuje także choroba wątroby (w tym przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. W przypadku pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lub C lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia.
- **Należy znać status zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) przed rozpoczęciem przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..** Jeżeli u pacjenta występuje HBV, istnieje duże ryzyko wystąpienia choroby wątroby po przerwaniu stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., niezależnie od tego, czy pacjent jest zakażony HIV. Ważne jest, aby nie przerywać stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bez konsultacji z lekarzem: patrz punkt 3, *Nie należy przerywać przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..*
- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni skonsultować się z lekarzem.** Nie przeprowadzano badań nad lekiem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.
- **Pacjenci z nietolerancją laktozy powinni poinformować o tym lekarza** (w dalszej części ulotki przedstawiono informację, że lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. zawiera laktozę).

Dzieci i młodzież

Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a inne leki

Nie należy przyjmować leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., jeśli już przyjmuje się inne leki zawierające składniki leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtrycyabinę i tenofowiru dizoproksyl) lub jakiegokolwiek inne leki przeciwretrowirusowe zawierające tenofowiru alafenamid, lamiwudynę lub adefowiru dipiwoksyl.

Przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. z innymi lekami, które mogą

uszkadzać nerki: jest szczególnie ważne, aby poinformować lekarza w przypadku przyjmowania leków, takich jak:

- aminoglikozydy (w zakażeniach bakteryjnych),
- amfoterycyna B (w zakażeniach grzybiczych),
- foskarnet (w zakażeniach wirusowych),
- gancyklowir (w zakażeniach wirusowych),
- pentamidyna (w zakażeniach),
- wankomycyna (w zakażeniach bakteryjnych),
- interleukina-2 (w leczeniu raka),
- cydofowir (w zakażeniach wirusowych),
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, do zmniejszenia bólu kości lub mięśni).

W przypadku przyjmowania innego leku przeciwwirusowego o nazwie inhibitor proteazy stosowanego w leczeniu HIV lekarz może zalecić wykonanie badań krwi, aby ściśle monitorować czynność nerek.

Należy także poinformować lekarza o przyjmowaniu ledipaswiru i sofosbuwiru stosowanych w leczeniu zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. z innymi lekami zawierającymi dydanozynę (stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV): jednoczesne przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i innych leków przeciwwirusowych, które zawierają dydanozynę, może zwiększyć stężenie dydanozyny we krwi, może również zmniejszać liczbę komórek CD4. Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających tenofowiru dizoproksyl i dydanozynę rzadko obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz prowadzący uważnie rozważy czy można zastosować u pacjenta tenofowir razem z dydanozyną.

→ **Należy poinformować lekarza** w przypadku przyjmowania któregośkolwiek z tych leków. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. z jedzeniem i piciem

- O ile to możliwe, lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. należy przyjmować z jedzeniem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Chociaż istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem przez kobiety w ciąży, zazwyczaj nie stosuje się go, jeśli nie jest to absolutnie konieczne.
- Pacjentki, które podczas stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mogłyby zajść w ciążę, powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby uniknąć zajścia w ciążę.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, musi skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia korzyści i zagrożeń terapii lekiem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., wynikających dla niej i dla dziecka.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia

możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

- **Podczas przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. nie należy karmić piersią**, ponieważ substancje czynne tego leku przenikają do mleka u ludzi.
- Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa z mlekiem na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. odczuwa się zawroty głowy, **nie należy prowadzić pojazdów**, nie należy posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. zawiera laktozę

Jeżeli pacjent został poinformowany przez lekarza, że stwierdzono u niego nietolerancję laktozy lub niektórych cukrów, powinien zwrócić się do lekarza przed przyjęciem tego leku.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- **Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.** W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.:

- **Dorośli:** jedna tabletka raz na dobę. O ile to możliwe, lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. należy przyjmować z jedzeniem.

W przypadku trudności z połykaniem, tabletkę można rozkruszyć czubkiem łyżki. Następnie proszek wymieszać z około 100 ml (pół szklanki) wody, soku pomarańczowego lub winogronowego i natychmiast wypić.

- **Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku dopóki nie zaleci tego lekarz.
- Lekarz przepisze lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. do stosowania z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.

Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku dalszych pytań dotyczących metod zapobiegania zakażeniu HIV lub zapobiegania przenoszeniu zakażenia HIV na inne osoby.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

W przypadku pomyłkowego przyjęcia dawki leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. większej niż zalecana, należy skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą opakowanie z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie dawki

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

- **Jeżeli pacjent zorientował się w ciągu 12 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., należy przyjąć tabletkę tak szybko jak to możliwe, najlepiej z jedzeniem. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- **Jeżeli pacjent zorientował się po upływie co najmniej 12 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze, najlepiej z jedzeniem.

Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. wystąpią wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę. Nie trzeba przyjmować kolejnej tabletki, jeśli wymioty wystąpiły później niż po upływie 1 godziny od przyjęcia leku.

Nie należy przerywać przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- Przerwanie przyjmowania tabletek może zmniejszyć skuteczność leczenia zakażenia HIV zalecanego przez lekarza.
- **Nie należy przerywać przyjmowania leku Emtricitabine/tenofovir disoproxil Krk bez konsultacji z lekarzem.**
- **Jest szczególnie ważne, aby pacjenci zakażeni wirusowym zapaleniem wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania przyjmowania leku, ponieważ może to prowadzić do zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby, co może zagrażać życiu.
- **Należy natychmiast powiadomić lekarza** o wszelkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe ciężkie działania niepożądane:

- **Kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu działaniem niepożądanym. Kwasica mleczanowa występuje częściej u kobiet, zwłaszcza z nadwagą oraz u osób z chorobami wątroby. Objawy, które mogą być objawami kwasicy mleczanowej, to:
 - pogłębiony, szybki oddech
 - senność
 - nudności, wymioty
 - ból brzucha
- **Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiła u niego kwasica mleczanowa, powinien natychmiast uzyskać pomoc medyczną.**
- **Którykolwiek objaw zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym

stadium zakażenia HIV (AIDS) oraz obecnością w wywiadzie zakażeń oportunistycznych (zakażeń występujących u osób z osłabionym układem odpornościowym) objawy i oznaki stanu zapalnego związanego z wcześniejszymi zakażeniami mogą wystąpić tuż po rozpoczęciu leczenia zakażenia HIV. Uważa się, że te objawy są związane z poprawą odpowiedzi odpornościowej organizmu, umożliwiającą zwalczanie zakażeń, które mogą być obecne i nie powodować widocznych objawów.

- **Zaburzenia autoimmunologiczne** polegające na tym, że układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu, mogą również wystąpić po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV. Zaburzenia autoimmunologiczne mogą występować wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Pacjent powinien obserwować swój stan pod kątem wszelkich objawów zakażenia albo innych objawów, takich jak:
 - osłabienie mięśni
 - osłabienie rozpoczynające się od rąk i stóp, następnie przesuwające się w górę ciała
 - kołatanie serca, drżenie lub nadmierna aktywność

→ W przypadku zaobserwowania tych lub innych objawów stanu zapalnego lub zakażenia należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną.

Możliwe działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- biegunka, wymioty, nudności
- zawroty głowy, ból głowy
- wysypka
- uczucie osłabienia

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

- ból, ból brzucha
- trudności z zasypianiem, niezwykle sny
- problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach, uczucie rozdęcia brzucha, wzdęcia
- wysypki (w tym czerwone kropki lub plamki, czasem z powstawaniem pęcherzyków i obrzmieniem skóry), które mogą być reakcjami uczuleniowymi, świąd, zmiany w zabarwieniu skóry, w tym ciemne plamy na skórze
- inne reakcje uczuleniowe, takie jak świszczący oddech, obrzęk lub uczucie pustki w głowie

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszoną liczbę białych krwinek (zmniejszenie liczby białych krwinek może być przyczyną zwiększonej podatności na zakażenia)
- zwiększone stężenie triglicerydów (kwasów tłuszczowych), żółci lub cukru we krwi
- zaburzenia czynności wątroby i trzustki

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)
- rozpad komórek mięśni, bóle mięśni lub osłabienie mięśni, które mogą występować z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- zmiany w wynikach badań moczu

Rzadkie działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 na 1 000 osób)

- kwasica mleczanowa (patrz *Możliwe ciężkie działania niepożądane*)
- stłuszczenie wątroby
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból w jamie brzusznej spowodowany zapaleniem wątroby
- zapalenie nerek, wydalanie dużych ilości moczu oraz uczucie pragnienia, niewydolność nerek, uszkodzenie komórek kanalików nerkowych
- rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań)
- ból pleców spowodowany zaburzeniem czynności nerek

Uszkodzenie komórek kanalików nerkowych może powodować rozpad komórek mięśni, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i czasami prowadzące do złamań), bóle mięśni, osłabienie mięśni i zmniejszenie stężenia potasu lub fosforanów we krwi.

→ **Jeśli wystąpi którekolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej albo dowolne z tych działań nasili się, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.**

Częstość następujących działań niepożądanych jest nieznana.

- **Schorzenia kości.** U niektórych pacjentów przyjmujących złożone leki przeciwretrowirusowe, takie jak emtrycytabina z tenofowiru dizoproksylem, może rozwinąć się choroba kości zwana *martwicą kości* (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Przyjmowanie tego rodzaju leków przez długi czas, przyjmowanie kortykosteroidów, picie alkoholu, osłabienie układu odpornościowego oraz nadwaga mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka wystąpienia tej choroby. Objawami martwicy kości są:
 - sztywność stawów
 - ból stawów (zwłaszcza biodra, kolana i barku)
 - trudności w poruszaniu się
- **Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z tych objawów.**

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Numer serii podany jest na opakowaniu po skrócie „Lot”.

Blistry

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Butelka HDPE

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 1 miesiąc

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- **Substancjami czynnymi leku są** emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru. Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (co odpowiada 300,7 mg bursztynianu dizoproksylu tenofowiru lub 136 mg tenofowiru).
- **Pozostałe składniki to:**
Rdzeń tabletki: skrobia żelowana, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, sodu stearylofumarany, kwas stearynowy.
Otoczka tabletki: hypromeloza 5cP, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, lak aluminowy czerwieni indygo (E132). Patrz punkt 2, „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane (tabletki) leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mają postać niebieskich, owalnych, obustronnie wypukłych tabletek o wymiarach 20 mm x 10 mm.

Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dostępny jest w tekturowych pudełkach zawierających 28 lub 84 tabletki powlekane w blisterach.

Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dostępny jest również w butelkach zawierających 30 tabletek powlekanych, z plastikowym zamknięciem oraz z żelazem krzemionkowym, który pomaga chronić tabletki. Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełko zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych lub 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Wytwórca:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)203 751 1888

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.