

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci maleinianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 93,6 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie zakażenia HIV-1:

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jest także wskazany w leczeniu młodzieży zakażonej HIV-1, z opornością na NRTI albo toksycznościami wykluczającymi stosowanie leków pierwszego rzutu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

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

Produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jest wskazany do stosowania w połączeniu z bezpieczniejszymi praktykami seksualnymi w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 drogą płciową u dorosłych i młodzieży z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Zapobieganie zakażeniu HIV u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg: jedna tabletką, jeden raz na dobę.

Jeżeli będzie konieczne przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki jednej z substancji czynnych produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan, dostępne są produkty lecznicze zawierające samą emtrycyabinę lub sam tenofowir dizoproksylu do leczenia zakażenia HIV-1. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych tych leków.

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek

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

Osoby dorosłe z niewydolnością nerek

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

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

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

Dzieci i młodzież z niewydolnością nerek

Nie zaleca się stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

4.3. Przeciwwskazania

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

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 przenoszeniu HIV przez osoby zakażone, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Pacjenci zakażeni szczepami HIV-1 zawierającymi mutacje

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

Ogólna strategia zapobiegania zakażeniom HIV-1

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

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

Ryzyko oporności w przypadku niewykrytego zakażenia HIV-1

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

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

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

Znaczenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych

Skuteczność emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu w zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV-1 ściśle wiąże się ze stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych, co wykazano na podstawie mierzalnego stężenia leku we krwi (patrz punkt 5.1). Należy w regularnych odstępach czasu informować osoby niezakażone HIV-1, aby ściśle przestrzegały zalecanego dobowego schematu dawkowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu.

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.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylu w profilaktyce przedekspozycyjnej u pacjentów z zakażeniem HBV lub HCV.

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

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

Choroba wątroby

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

Wpływ na nerki

Emtrycytabina i tenofowir są głównie eliminowane przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego i poprzez czynne wydzielanie kanalikowe. Podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu obserwowano

niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemie i zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego) (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie parametrów nerkowych

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

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

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

Patrz także punkt *Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych* poniżej.

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

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

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

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek w PrEP

Nie badano stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u osób niezakażonych HIV-1, u których klirens kreatyniny wynosił < 60 ml/min. dlatego nie zaleca się stosowania w tej populacji. W przypadku stężenia fosforanów wynoszącego $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) lub obniżenia klirensu kreatyniny do < 60 ml/min. u osoby otrzymującej emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej należy ponownie ocenić czynność nerek w ciągu jednego tygodnia, w tym oznaczyć poziom glukozy we krwi i w moczu oraz stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.8, zaburzenie czynności kanalikula bliższego). Należy rozważyć przerwanie stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u osób z klirensiem kreatyniny zmniejszonym do < 60 ml/min. lub ze zmniejszonym stężeniem fosforanów w surowicy wynoszącym $< 1,0$ mg/dl

(0,32 mmol/l). Przerwanie stosowania należy rozważyć również w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek bez innej rozpoznanej przyczyny.

Wpływ na kości

Zmiany w obrębie kości takie jak osteomalacja, które mogą objawiać się jako utrzymujący się lub pogarszający się ból kości oraz które niekiedy mogą przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalika bliższego nerki wywołanymi przez tenofowiru dizoproksyl (patrz punkt 4.8).

Tenofowiru dizoproksyl może również powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. *bone mineral density*).

W przypadku podejrzewania lub stwierdzenia zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Leczenie zakażenia HIV-1

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego (GS-99-903) 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 BMD biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych w 114. tygodniu leczenia zmniejszenie wartości BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kości były znacząco większe w grupie przyjmującej tenofowiru dizoproksyl. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było znacząco większe. Jednakże w tym badaniu 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. Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu tenofowiru dizoproksylu na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, narażonych na duże ryzyko złamań.

Profilaktyka przedekspozycyjna

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

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

Nie ma pewności odnośnie długoterminowego wpływu dizoproksylu tenofowiru na kości i nerki u dzieci i młodzieży w związku z leczeniem zakażenia HIV-1, ani długoterminowego wpływu na nerki i kości emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem stosowanych w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej u niezakażonej młodzieży (patrz punkt 5.1). Ponadto, po odstawieniu dizoproksylu tenofowiru stosowanego w leczeniu HIV-1 lub emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem stosowanych w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, nie można całkowicie potwierdzić odwracalności ich toksycznego wpływu na nerki.

Zaleca się podejście wielodyscyplinarne, aby w każdym indywidualnym przypadku rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w leczeniu zakażenia HIV-1 lub w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, podjąć decyzję o odpowiednim monitorowaniu w czasie leczenia (w tym decyzję o zaprzestaniu leczenia) oraz rozważyć potrzebę suplementacji.

Stan osób, u których stosuje się emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, powinien być ponownie oceniany podczas każdej wizyty w celu ustalenia, czy osoby te pozostają w grupie wysokiego ryzyka zakażenia HIV-1. W przypadku długotrwałego stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem należy rozważyć ryzyko zakażenia HIV-1 w porównaniu z potencjalnym wpływem leku na nerki i kości.

Wpływ na nerki

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

Monitorowanie parametrów nerkowych

Czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) należy ocenić przed rozpoczęciem stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w leczeniu HIV-1 lub w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej oraz należy monitorować w trakcie leczenia, podobnie jak u osób dorosłych zakażonych HIV-1 (patrz wyżej).

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek

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

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych i ryzyko wpływu toksycznego na nerki

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

Niewydolność nerek

Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u osób w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek, a stosowanie należy przerwać u tych pacjentów, u których w czasie stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan rozwinie się niewydolność nerek.

Wpływ na kości

Stosowanie tenofowiru dizoproksylu może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ zmian BMD związanych z tenofowiru dizoproksylem na długoterminowe zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości jest niepewny (patrz punkt 5.1).

W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży w czasie stosowania przez niego emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we

krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczęcia 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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) 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 emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem lub u których stosowana jest inna terapia przeciwtretowirusowa mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego też ich stan powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić

pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

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

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

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

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

Stosowanie z ledipaswirem i sofosbuwirem, sofosbuwirem i welpataswirem lub sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem

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

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

Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny

Nie zaleca się równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.5).

Leczenie trzema nukleozydami

Podczas stosowania schematu leczenia, w którym podaje się raz na dobę tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu bądź z lamiwudyną i abakawirem, bądź z lamiwudyną i dydanozyną, zgłaszano duży odsetek przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej oraz pojawiania się oporności na wczesnym etapie terapii u pacjentów zakażonych HIV-1. Lamiwudyna i emtrycytabina mają bardzo podobną budowę, a farmakokinetyka i farmakodynamika tych produktów leczniczych również

wykazują podobieństwa. Dlatego też takie same problemy mogą być obserwowane podczas podawania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem z trzecim analogiem nukleozydu.

Osoby w podeszłym wieku

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan zawiera laktozę jednowodną. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

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

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

Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

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

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

Produkty lecznicze wydalone przez nerki:

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

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

Inne interakcje

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

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

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

	zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	z dizoproksylem tenofowiru i dydanozyny (patrz punkt 4.4). Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lamiwudyna z tenofowiru dizoproksylu	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	Emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie należy podawać równocześnie 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 przeciwvirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV)		
Dipiwoksyl adefowiru 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	Emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie należy podawać równocześnie z adefowiru dipiwoksylem (patrz punkt 4.4)

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

	<p>C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)</p>	<p>ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, tenofowiru dizoproksyl (200 mg, 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

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

	<p>C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 do ↑ 61)</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 do ↑ 44)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 do ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 do ↑ 48)</p>	<p>(np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina dizoproksylu tenofowir (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 do ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 do ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 do ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 do ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 do ↑ 59)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksylu</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²:</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru</p>

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

<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksylu tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 do ↑ 79)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</p>	<p>Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru oraz efawirenz może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, rylpiwirynatenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46)</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	<p>C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)</p>	
<p>Sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (400 mg, 100 mg, 100 mg+100 mg 1 x d.)³ + darunawir (800 mg 1 x d.) + rytonawir (100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg, 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nie dotyczy</p> <p>GS--331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nie dotyczy</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru, welpataswiru, woksylaprewiru i darunawiru, rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem, welpataswirem, woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir (400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>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:</p>	<p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p>

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	
Rybawiryna, dizoproksylu tenofowir	<p>Rybawiryna: AUC: ↑ 26% (↑ 20 do ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 do ↑ 1) C_{min}: NO</p>	Nie jest wymagana modyfikacja dawki rybawiryny.
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi opryszczki		
Famcyklowir/emtrycytabina	<p>Famcyklowir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 do ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 do ↑ 11) C_{min}: NO</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 20 do ↑ 1) C_{min}: NO</p>	Nie jest wymagana modyfikacja dawki famcyklowiru.
Leki przeciwprątkowe		
Ryfampicyna, dizoproksylu tenofowir	<p>Tenofowir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 do ↓ 8) C_{max}: ↓ 16% (↓ 22 do ↓ 10) C_{min}: ↓ 15% (↓ 12 do ↓ 9)</p>	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat/etynyloestradol, dizoproksylu tenofowir	<p>Norgestymat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 do ↑ 34) C_{max}: ↓ 5% (↓ 27 do ↑ 24) C_{min}: NO</p> <p>Etynyloestradol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 0) C_{max}: ↓ 6% (↓ 13 do ↑ 0) C_{min}: ↓ 2% (↓ 9 do ↑ 6)</p>	Nie jest wymagana modyfikacja dawki norgestymatu/etynyloestradiolu.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Takrolimus, dizoproksylu tenofowir, emtrycytabina	<p>Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 do ↑ 11) C_{max}: ↑ 3% (↓ 3 do ↑ 9) C_{min}: NO</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 do ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 17 do ↓ 5) C_{min}: NO</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 do ↑ 13) C_{max}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 27) C_{min}: NO</p>	Nie jest wymagana modyfikacja dawki takrolimusu.

OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon/dizoproksylu tenofowir	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 + sofosbuwirem. Podczas podawania naprzemiennego (w odstępie 12 godzin) uzyskano podobne wyniki.

² Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.

³ Badanie przeprowadzone z zastosowaniem dodatkowej dawki 100 mg woksylaprewiru w celu osiągnięcia ekspozycji na woksylaprewir oczekiwanej u pacjentów z zakażeniem HCV.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

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

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

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

Częstość występowania	Emtrycytabina	Tenofowiru dizoprosyl
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>		
Często:	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (ALAT) w surowicy, hiperbilirubinemia	zwiększona aktywność aminotransferaz
Rzadko:		stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>		
Bardzo często:		wysypka
Często:	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) ²	
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy ³	
Rzadko:		obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>		
Bardzo często:	zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Niezbyt często:		rabdomioliza ¹ , osłabienie mięśni ¹
Rzadko:		osteomalacja (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 kanalika 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 kanalika 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 dizoprosylem. 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

Niewydolność nerek

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

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

Kwasica mleczanowa

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występującej podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, tacy jak pacjenci ze zdekompensowaną chorobą wątroby lub pacjenci przyjmujący jednocześnie leki o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia dizoproksylem tenofowiru, w tym zgon.

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 i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

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

Dzieci i młodzież

Ocena działań niepożądanych związanych z emtrycytabiną opiera się na doświadczeniu z trzech badań z udziałem dzieci i młodzieży (n = 169), podczas których pacjentów w wieku od 4 miesięcy do 18 lat, zakażonych HIV, nieotrzymujących wcześniej leczenia (n = 123) i otrzymujących wcześniej leczenie (n = 46), leczono emtrycytabiną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Dodatkowo do działań niepożądanych, które obserwowano u osób dorosłych, stwierdzono, że niedokrwistość (9,5%) i zaburzenia zabarwienia skóry (31,8%) występowały częściej w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych (patrz punkt 4.8, *Tabela z podsumowaniem działań niepożądanych*).

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

klinicznych dotyczących tenofowiru dizoproksylu u osób dorosłych (patrz punkt 4.8 *Tabela z podsumowaniem działań niepożądanych* i 5.1).

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

W badaniu GS-US-104-0352, 89 pacjentów zakażonych HIV-1 z grupy dzieci i młodzieży z medianą wieku 7 lat (zakres od 2 do 15 lat) otrzymywało tenofowiru dizoproksyl przez medianę 331 tygodni. Ośmiu z 89 pacjentów (9,0%) przerwało leczenie badaniem lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru. U siedmiu pacjentów wartości szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR) wynosiły od 70 do 90 ml/min./1,73 m². Wśród tych pacjentów, u 3 stwierdzono klinicznie istotne zmniejszenie szacowanej wartości GFR w czasie leczenia, który poprawił się po odstawieniu tenofowiru dizoproksylu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby z niewydolnością nerek: Ponieważ tenofowir dizoproksylu może wykazywać działanie nefrotoksyczne, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich osób dorosłych z niewydolnością nerek otrzymujących emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u osób w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9. Przedawkowanie

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

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

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. Pacjenci, u których wirus HIV-1 wykazał 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (ang. *thymidine-analogue associated mutations*, TAM), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazali obniżoną wrażliwość na tenofoviru dizoproksyl.

*Leczenie zakażenia HIV-1 w warunkach *in vivo**: W otwartym, randomizowanym 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 tenofowiru dizoproksylem z grupą leczoną lamiwudyną z zydowudyną spośród wszystkich osób).

- Żaden z analizowanych wirusów nie wykazywał mutacji K65R lub K70E.
- Oporność genotypowa na efawirenz, zwłaszcza mutacja K103N, rozwinęła się w wirusie u 13 z 19 (68%) pacjentów w grupie leczonej emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem i efawiranzem oraz w wirusie u 21 z 29 (72%) pacjentów w grupie porównawczej.

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

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

Dane kliniczne

Leczenie zakażenia HIV-1: W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo dorośli pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl i efawirenz (n=255) lub skojarzenie ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny podawane dwa razy na dobę i efawirenz raz na dobę (n=254). Pacjentom w grupie leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem podawano emtrycytabinę 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, tenofowiru dizoproksyl i efawirenz

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

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

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

^a: test Van Elteren

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

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

Profilaktyka przedekspozycyjna

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Placebo	Tenofowiru dizoproksyl 245 mg	Emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl
Serokonwersje / N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576

Częstość występowania na 100 osobolat (95% CI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

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

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

Oznaczenie ilościowe leku badanego	Liczba próbek z wykrywalnym stężeniem tenofowiru/ całkowita liczba próbek (%)		Oszacowanie ryzyka dla ochrony przed HIV-1: Wykrycie względem braku wykrycia tenofowiru	
	Przypadek	Kohorta	Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	Wartość p
Grupa stosująca FTC/tenofowir dizoprosylu ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Grupa stosująca tenofowir dizoprosylu ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Badanie dodatkowe dotyczące przestrzegania zaleceń	Uczestnicy badania dodatkowego dotyczącego przestrzegania zaleceń ^b		Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	Wartość p
	Placebo	Tenofowiru dizoprosyl 245 mg+ Emtrycytabina/tenofowiru dizoprosyl		
Serokonwersje / N ^b	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

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

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny z tenofowiru dizoprosylem u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Leczenie zakażenia HIV-1 u dzieci i młodzieży

Nie przeprowadzono badań klinicznych z emtrycytabiną/tenofowiru dizoprosylem z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1.

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

Badania z emtrycytabiną

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

Badania z tenofowiru dizoproksylem

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

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

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

U dzieci i młodzieży zaobserwowano zmniejszenie BMD. U pacjentów otrzymujących leczenie tenofowiru dizoproksylem albo stawudyną lub zydowudyną średni wynik Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego wyniósł odpowiednio -1,034 i -0,498, a średni wynik Z-score BMD dla całego ciała wyniósł odpowiednio -0,471 i -0,386 względem wartości początkowych. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy randomizowanej) wyniosły 0,032 i 0,087 dla wyniku Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,184 i -0,027 dla wyniku Z-score BMD dla całego ciała, odpowiednio dla grupy tenofowiru dizoproksylu i stawudyny lub zydowudyny. Średni odsetek poprawy dla kości kręgosłupa lędźwiowego w 48. tygodniu był podobny w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu oraz w grupie terapeutycznej stawudyny lub zydowudyny. Całkowity przyrost masy kostnej był mniejszy w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu w porównaniu z grupą terapeutyczną stawudyny lub zydowudyny. U jednego uczestnika otrzymującego tenofowiru dizoproksyl zaobserwowano znaczną (> 4%) utratę BMD w kręgosłupie lędźwiowym w 48. tygodniu, natomiast nie stwierdzono tego u żadnego uczestnika otrzymującego stawudynę lub zydowudynę. Wyniki Z-score BMD zmniejszyły się o -0,012 dla kręgosłupa lędźwiowego oraz o -0,338 dla całego ciała u 64 uczestników, którzy otrzymywali tenofowiru dizoproksyl przez 96 tygodni. Wyniki Z-score BMD nie były korygowane w odniesieniu do wzrostu i masy ciała.

W badaniu GS-US-104-0352, 8 z 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) otrzymujących tenofowiru dizoprosyl przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalikula bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoprosylem tenofowiru (mediana ekspozycji na tenofowiru dizoprosyl wyniosła 331 tygodni).

Profilaktyka przedekspozycyjna u dzieci i młodzieży

Oczekuje się, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoprosylem w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej u młodzieży przestrzegającej zaleceń dotyczących dobowego dawkowania, będą podobne do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obserwowanego u dorosłych, którzy tak samo przestrzegali zaleceń. Potencjalny wpływ długotrwałego stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoprosylem na nerki i kości u młodzieży w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej (patrz punkt 4.4) jest niepewny.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki emtrycytabiny ani tenofowiru (podawanego w postaci tenofowiru dizoproksylu) u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat).

Płeć

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

Pochodzenie etniczne

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic związanych ze stosowaniem emtrycytabiny w farmakokinetyce ze względu na pochodzenie etniczne. Nie przeprowadzono swoistych badań farmakokinetyki tenofowiru (podawanego w postaci tenofowiru dizoproksylu) 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.

W oparciu o podobne narażenie na emtrycytabinę i tenofowir u młodzieży i dorosłych zakażonych HIV-1 oraz podobne narażenie na emtrycytabinę i tenofowir u dorosłych zakażonych i niezakażonych HIV-1 oczekuje się, że farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru (podawanego w postaci tenofowiru dizoproksylu) będzie podobna u młodzieży zakażonej i niezakażonej HIV-1.

Niewydolność nerek

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

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

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

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

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

Niewydolność wątroby

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

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

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Emtrycytabina

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

Tenofowiru dizoproksyl

Niekliniczne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach

i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kości oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kości rozpoznano jako osteomalacja (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 dizoproksylu zmniejszała wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności okołopoporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

Skojarzenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

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

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

Butelka

Należy zużyć w ciągu 90 dni od pierwszego otwarcia

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE z białym nieprzezroczystym zamknięciem z polipropylenu lub białym nieprzezroczystym zamknięciem z zabezpieczeniem przed dziećmi, z uszczelnieniem indukcyjnym z aluminium i pochłaniaczem wilgoci.

Wielkość opakowań: 30 tabletek powlekanych oraz opakowanie wielokrotne zawierające 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych.

Formowany na zimno blister z wtopioną warstwą osuszającą z jednej strony i wzmocnioną folią aluminiową z drugiej strony.

Wielkość opakowań: 30 tabletek powlekanych i blistry z pojedynczą dawką zawierające 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 tabletek powlekanych.

Formowany na zimno blister (OPA/aluminium/PVC) z jednej strony i wzmocnioną folią aluminiową z drugiej strony.

Wielkość opakowań: 30 tabletek powlekanych i blistry z pojedynczą dawką zawierające 30 x 1, 90 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/002

EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009

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

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

**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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Węgry

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlandia

Medis International a.s
Bolatice, Prumyslova 961/16,
747 23 Bolatice
Republika Czeska

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
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

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego 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 podejmie 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 powinien zapewnić wszystkim lekarzom, którzy będą przepisywać i (lub) stosować produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan w leczeniu zakażenia HIV-1 u młodzieży lub w ramach PrEP u dorosłych i młodzieży, pakiet edukacyjny dla lekarzy, zawierający Charakterystykę Produktu Leczniczego i odpowiednią broszurę edukacyjną, jak wyszczególniono poniżej:

- Broszura edukacyjna dotycząca chorób nerek i zakażenia HIV u młodzieży
- Broszura edukacyjna dotycząca PrEP dla lekarzy zatytułowana „Ważne informacje dla lekarzy dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir Mylan w profilaktyce przedekspozycyjnej (PrEP)”
- Lista kontrolna PrEP dla lekarzy
- Broszura edukacyjna dotycząca PrEP dla pacjentów z grupy ryzyka zatytułowana „Ważne informacje dotyczące stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir Mylan w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)”
- Karta przypominająca zalecenia PrEP

Broszura edukacyjna dotycząca chorób nerek i zakażenia HIV u młodzieży:

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

- Zalecane jest wielodyscyplinarne podejście do postępowania w grupie młodzieży.
- Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia chorób nerek u pacjentów zakażonych HIV w przypadku stosowania produktów zawierających tenofowiru dizoproksyl, takich jak Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
- Produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nie jest zalecany do stosowania u młodzieży z niewydolnością nerek.
- Należy unikać podawania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Jeśli produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jest stosowany z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym, należy ściśle kontrolować czynność nerek zgodnie z zalecanym schematem postępowania.
- U młodzieży należy ocenić wyjściową czynność nerek przed rozpoczęciem stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
- Znaczenie regularnego monitorowania czynności nerek w czasie stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
- Zalecany schemat monitorowania czynności nerek z uwzględnieniem obecności lub braku dodatkowych czynników ryzyka niewydolności nerek.
- Jeżeli stężenie fosforanów w surowicy zostanie potwierdzone jako wynoszące $< 3,0$ mg/dl ($0,96$ mmol/l) u dowolnego pacjenta z grupy młodzieży otrzymującego tenofowiru dizoproksyl, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek. W przypadku wykrycia lub podejrzenia nieprawidłowości ze strony nerek należy skonsultować się z nefrologiem, aby rozważyć przerwanie leczenia produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
- Produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan może powodować zmniejszenie BMD, a wpływ zmian BMD związanych z produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan na długoterminowe zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości jest niepewny w grupie młodzieży.
- W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości ze strony kości należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

Broszura edukacyjna dotycząca PrEP dla lekarzy:

- Przypomnienie kluczowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan w ramach PrEP.
- Przypomnienie czynników ułatwiających identyfikację osób z grupy wysokiego ryzyka zakażenia HIV-1.
- Przypomnienie o ryzyku rozwoju oporności HIV-1 na leki u osób z nierozpoznanym zakażeniem HIV-1.
- Przedstawienie informacji o bezpieczeństwie w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, badań w kierunku HIV, chorób nerek, kości i statusu HBV.

Lista kontrolna PrEP dla lekarzy:

- Przypomnienie o ocenach/poradnictwie w czasie wizyty początkowej i kontrolnej.

Broszura edukacyjna dotycząca PrEP dla pacjentów z grupy ryzyka (dostarczana przez fachowych pracowników ochrony zdrowia):

- Przypomnienie informacji znanych pacjentowi przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV.
- Przypomnienie znaczenia ścisłego przestrzegania zalecanego schematu dawkowania.
- Przedstawienie informacji dotyczących sposobu przyjmowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
- Przedstawienie informacji o możliwych działaniach niepożądanych.
- Przedstawienie informacji dotyczących warunków przechowywania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Karta przypominająca zalecenia PrEP dla pacjentów z grupy ryzyka (dostarczana przez fachowych pracowników ochrony zdrowia):

- Przypomnienie o konieczności przestrzegania schematu dawkowania.
- Przypomnienie o konieczności zgłaszania się na zaplanowane wizyty do przychodni.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

**PUDEŁKO TEKTUROWE (NA BLISTRY I BUTELKĘ)
ETYKIETA NA BUTELKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 200 mg/245 mg, tabletki powlekane
emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu
(w postaci maleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: laktozę jednowodną. W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana.

Pudełko na butelkę

30 tabletek powlekanych

Pudełko na blistry

30 tabletek powlekanych

30 x 1 tabletek powlekanych (dawki pojedyncze)

90 x 1 tabletek powlekanych (dawki pojedyncze)

100 x 1 tabletek powlekanych (dawki pojedyncze)

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

Termin ważności (EXP)

<tylko karton>

Data otwarcia:

Butelka: Po otwarciu zużyć w ciągu 90 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

emtricitabine/tenofovir disoproxil mylan

[Tylko na opakowaniu zewnętrznym]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZEWNĘTRZNE NA OPAKOWANIE WIELOKROTNE (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 200 mg/245 mg, tabletki powlekane
emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci maleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: laktozę jednowodną. W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 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

Termin ważności (EXP)
Po otwarciu użyć w ciągu 90 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1133/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

emtricitabine/tenofovir disoproxil mylan

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE WEWNĘTRZNE OPAKOWANIA WIELOKROTNEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 200 mg/245 mg, tabletki powlekane
emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (w postaci maleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: laktozę jednowodną. W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

Część opakowania zbiorczego, nieprzeznaczona do oddzielnej sprzedaży.

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

Termin ważności (EXP)

<tylko karton>

Data otwarcia:

Po otwarciu użyć w ciągu 90 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1133/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

emtricitabine/tenofovir disoproxil mylan

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 200 mg/245 mg, tabletki powlekane
emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Podanie doustne

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan, 200 mg/245 mg, tabletki powlekane emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem 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/Tenofowir disoproxil Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan
3. Jak przyjmować lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan i w jakim celu się go stosuje

Lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan 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/Tenofowir disoproxil Mylan jest stosowany w leczeniu osób dorosłych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1).**
- **Jest także stosowany do leczenia HIV u nastolatków w wieku od 12 do poniżej 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg, u których stosowano już inne leki przeciwko HIV, które aktualnie nie są już skuteczne albo powodowały działania niepożądane.**
 - W leczeniu zakażenia HIV lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi lekami.
 - Lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan 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 zapewnia całkowitego wyleczenia zakażenia HIV. Podczas przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

- **Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jest także stosowany w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg, o ile jest stosowany codziennie razem z bezpiecznymi praktykami seksualnymi.** Wykaz środków ostrożności, które należy podjąć w celu ochrony przed zakażeniem HIV można znaleźć w punkcie 2.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Nie przyjmować leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan w celu leczenia zakażenia HIV lub zmniejszenia ryzyka 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.**

Przed przyjęciem leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV:

Lek ten może jedynie pomóc pacjentowi zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV, **zanim** pacjent zostanie zakażony.

- **Pacjent, zanim rozpocznie stosowanie leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV, musi być HIV-ujemny.** Pacjent musi wykonać badania, aby potwierdzić, że nie został już zakażony HIV. Nie należy przyjmować leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan w celu zmniejszenia ryzyka, jeżeli nie potwierdzono u pacjenta ujemnego wyniku badania na obecność HIV. Osoby zakażone HIV muszą przyjmować ten lek w skojarzeniu z innymi lekami.
- **Wiele testów na obecność HIV może nie wykrywać niedawnego zakażenia.** Jeśli u pacjenta występują objawy grypopodobne, może to oznaczać, że pacjent został niedawno zakażony HIV. Do możliwych objawów zakażenia HIV należą:
 - uczucie zmęczenia,
 - gorączka,
 - ból stawów lub mięśni,
 - ból głowy,
 - wymioty lub biegunka,
 - wysypka,
 - nocne poty,
 - powiększone węzły chłonne szyjne lub pachwinowe.
 → **Należy powiadomić lekarza o wszelkich objawach grypopodobnych,** które wystąpiły w miesiącu przed rozpoczęciem przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lub w dowolnym momencie podczas przyjmowania tego leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV:

- **Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV,** lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan należy przyjmować codziennie, **a nie tylko w przypadku przypuszczenia pacjenta, że był narażony na ryzyko zakażenia HIV.** Nie należy pomijać żadnej dawki leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ani przerywać jego przyjmowania. W przypadku pominięcia dawki ryzyko zakażenia HIV może być większe.
- Należy systematycznie wykonywać badania w kierunku zakażenia HIV.

- Jeżeli pacjent uważa, że został zakażony HIV, powinien natychmiast poinformować lekarza. Lekarz może zalecić wykonanie dodatkowych badań w celu wykluczenia zakażenia HIV.
- **Samo przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan może nie zapobiec zakażeniu HIV.**
 - Należy zawsze przestrzegać zasad bezpiecznego seksu. Należy stosować prezerwatywy, aby ograniczyć kontakt z nasieniem, wydzieliną z pochwy czy krwią.
 - Nie należy używać wspólnie rzeczy osobistych, na których może znajdować się krew lub płyny ustrojowe, takich jak szczoteczki do zębów czy ostrza maszynek do golenia.
 - Nie należy używać wspólnie, ani ponownie, igieł i innego sprzętu do wstrzykiwania lub podawania leków.
 - Należy systematycznie wykonywać badania w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, takich jak kiła i rzeżączka. Zakażenia te zwiększają podatność na zakażenie HIV.

W przypadku dodatkowych pytań na temat metod zapobiegania zakażeniu HIV lub przenoszenia zakażenia HIV na inne osoby należy skontaktować się z lekarzem.

Przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan w celu leczenia zakażenia HIV lub zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV:

- **Lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan może szkodliwie oddziaływać na nerki.** Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, lekarz może zlecić przeprowadzenie badań krwi, aby ocenić czynność nerek. Należy powiadomić lekarza o przebytej chorobie nerek lub gdy wyniki badań świadczą o chorobie nerek. Leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan nie należy podawać młodzieży w przypadku występowania choroby nerek. W przypadku choroby nerek lekarz może zalecić przerwanie stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem lub, jeżeli pacjent jest już zakażony HIV, rzadsze przyjmowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem. Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem, jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek lub jest on poddawany dializie.
- **Schorzenia kości** (objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz czasami prowadzące do złamań) mogą również wystąpić z powodu uszkodzenia komórek kanalików nerkowych (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*). Jeśli u pacjenta wystąpi ból kości lub złamania, należy o tym poinformować lekarza.

Tenofowiru dizoproksyl może również powodować utratę masy kostnej. Najbardziej znaczącą utratę kości obserwowano w badaniach klinicznych, w których pacjentów leczono z powodu zakażenia HIV tenofowiru dizoproksylem w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy.

Ogólnie, długoterminowy wpływ tenofowiru dizoproksylu na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży są niepewne.

Jeśli pacjent choruje na osteoporozę, należy o tym poinformować lekarza. Pacjenci z osteoporozą są bardziej narażeni na złamania.

- **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/Tenofowir disoproxil Mylan. Jeżeli u pacjenta występuje HBV, istnieje duże ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności wątroby po przerwaniu stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem, niezależnie od tego, czy pacjent jest zakażony HIV. Ważne jest, aby nie przerywać stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem bez konsultacji z lekarzem: patrz punkt 3, *Nie należy przerywać przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan.*
- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni skonsultować się z lekarzem.** Nie przeprowadzono badań leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan 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/Tenofowir disoproxil Mylan zawiera laktozę).

Dzieci i młodzież

Lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan a inne leki

Nie należy przyjmować leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan, jeśli pacjent już przyjmuje inne leki zawierające składniki tego leku (emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl) lub jakiegokolwiek inne leki przeciwwirusowe zawierające alafenamid tenofowiru, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru.

Przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan z innymi lekami, które mogą uszkadzać nerki: jest szczególnie ważne, aby poinformować lekarza w przypadku przyjmowania leków, takich jak:

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

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

Należy także poinformować lekarza o przyjmowaniu ledipaswiru i sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan z innymi lekami zawierającymi dydanozynę (stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV): Równoczesne przyjmowanie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem 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 w rzadkich przypadkach obserwowano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową (nadmierna ilość kwasu

mlekowego we krwi), czasami powodujące śmierć. Lekarz uważnie rozważy czy można zastosować u pacjenta tenofowir razem z dydanozyną.

- **Należy poinformować lekarza** w przypadku przyjmowania któregokolwiek 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 Mylan z jedzeniem i pićm

- O ile to możliwe, lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 leki z grupy NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

- **Podczas przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nie należy karmić piersią**, ponieważ substancje czynne występujące w składzie tego leku przenikają do mleka kobiecego.
- Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa z mlekiem na karmione dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Emtrycytabina z tenofowiru disoproksylem może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując ten lek pacjent odczuwa zawroty głowy, **nie powinien prowadzić pojazdów**, posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać żadnych maszyn.

Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan zawiera laktozę

Jeśli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. Jak przyjmować lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **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 Mylan stosowanego w leczeniu zakażenia HIV to:

- **Dorośli:** jedna tabletkę raz na dobę, o ile to możliwe z jedzeniem.
- **Młodzież w wieku od 12 do poniżej 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg:** jedna tabletkę raz na dobę, o ile to możliwe z jedzeniem.

Zalecana dawka leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV to:

- **Dorośli:** jedna tabletkę raz na dobę, o ile to możliwe z jedzeniem.

- **Młodzież w wieku od 12 do poniżej 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg:** jedna tabletką raz na dobę, o ile to możliwe z jedzeniem.

W przypadku trudności z połknięciem, 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 zmniejszenie ryzyka rozwoju oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, dopóki nie zaleci tego lekarz.
- **W przypadku leczenia zakażenia HIV** lekarz przepisze lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan do stosowania z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.
- **W przypadku stosowania leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan przez osobę dorosłą w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV,** lek ten należy przyjmować codziennie, a nie tylko w przypadku, gdy pacjent podejrzewa, że był narażony na zakażenie HIV.

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/Tenofowir disoproxil Mylan

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

Pominięcie dawki leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan.

- **Jeżeli pacjent zorientował się w ciągu 12 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan, 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 lub więcej** od normalnej pory przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan, 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/Tenofowir disoproxil Mylan 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/Tenofowir disoproxil Mylan

- **W przypadku stosowania leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan w leczeniu zakażenia HIV** przerwanie przyjmowania tabletek może zmniejszyć skuteczność leczenia zakażenia HIV zaleconego przez lekarza.
- **W przypadku stosowania leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV** nie należy przerywać stosowania leku ani pomijać żadnej dawki. Przerwanie stosowania leku lub pominięcie dawki może zwiększyć ryzyko zakażenia HIV.

- **Nie należy przerywać przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan bez konsultacji z lekarzem.**
- **Jest szczególnie ważne, aby pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan** bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. Przez kilka miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badań 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 nietypowych objawach, które wystąpiły po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza objawach, które zdaniem pacjenta są związane z wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

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

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 (mdłości), wymioty
 - ból brzucha
- **Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiła u niego kwasica mleczanowa, powinien natychmiast uzyskać pomoc medyczną.**
- **Jakiegokolwiek objawy zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) oraz dodatnim wywiadzie w kierunku zakażeń oportunistycznych (zakażeń występujących u osób z osłabionym układem odpornościowym) objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego związanego z wcześniejszymi zakażeniami mogą wystąpić wkrótce 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, a następnie przesuujące 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 często występujące działania niepożądane

(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- biegunka, wymioty, nudności (mdłości)
- zawroty głowy, ból głowy
- wysypka
- uczucie osłabienia

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej

Często występujące działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

- ból, ból brzucha
- trudności z zasypianiem, niezwykle sny
- problemy z trawieniem prowadzące do uczucia dyskomfortu po posiłkach, uczucie rozdęcia brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów
- wysypki (w tym czerwone kropki lub plamki, czasem z powstawaniem pęcherzyków i obrzmieniem skóry), które mogą być reakcjami uczuleniowymi, świąd (swędzenie), przebarwienia 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 trójglicerydów (kwasów tłuszczowych), żółci lub cukru we krwi
- zaburzenia czynności wątroby i trzustki

Niezbyst często występujące działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

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

Badania mogą również wykazać:

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

Rzadko występujące działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 na 1 000 osób)

- kwasica mleczanowa (patrz *Możliwe ciężkie działania niepożądane*)
- stłuszczenie wątroby
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd (swędzenie) lub ból w jamie brzusznej (ból brzucha) 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 którekolwiek 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 emtrycyabinę z tenofoviru 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 któregoś z tych objawów.**

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

Inne działania u dzieci

- U dzieci otrzymujących emtrycyabinę bardzo często występowały zmiany zabarwienia skóry, w tym:
 - ciemniejsze plamy na skórze.
- U dzieci często występowała mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
 - może to powodować zmęczenie lub zadyszkę u dziecka.

→ **W przypadku zaobserwowania któregoś z tych objawów należy skontaktować się z lekarzem.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Butelka: po pierwszym otwarciu użyć w ciągu 90 dni.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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/Tenofowir disoproxil Mylan

- **Substancjami czynnymi leku są:** *emtrycytabina* i *tenofowiru dizoproksyl*. Każda tabletkowa powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (co odpowiada 300 mg tenofowiru dizoproksylu maleinianu).
- **Pozostałe składniki to:** celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza (L-HCP), żelaza tlenek czerwony (E172), krzemionka koloidalna, bezwodna, laktoza jednowodna (patrz punkt 2. „Lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan zawiera laktozę”), magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, błękit brylantowy FCF, lak aluminiowy (E133), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Mylan mają postać jasnozielonych, dwuwypukłych tabletek powlekanych w kształcie kapsułek, o wymiarach 19,8 mm x 9,00 mm, z wytłoczonym na jednej stronie „M” zaś na drugiej stronie – „ETD”.

Lek ten dostępny jest w plastikowych butelkach zawierających 30 tabletek powlekanych i środek osuszający (NIE NALEŻY POŁYKAĆ ŚRODKA OSUSZAJĄCEGO) oraz w opakowaniach wielokrotnych zawierających 90 tabletek powlekanych; składających się z 3 butelek, z których każda zawiera 30 tabletek powlekanych lub w opakowaniach blistrowych z wtopionym środkiem osuszającym zawierających 30, 30 x 1, 90 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych lub w opakowaniach blistrowych zawierających 30, 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

Wytwórca

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, H-2900 Komárom
Węgry

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin 35/36
Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlandia

Medis International a.s
vyrobani zavod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice
747 23, Republika Czeska

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix Norge AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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