

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakażenia HIV-1

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

Produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jest także wskazany w leczeniu młodzieży 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*)

Produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jest wskazany w połączeniu z zasadami bezpiecznego seksu w profilaktyce przedekspozycyjnej (ang. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP) u dorosłych i młodzieży z grupy wysokiego ryzyka w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 drogą płciową (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Jeżeli będzie konieczne przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki jednego ze składników produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, dostępne są produkty zawierające samą

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby zmiany dawki (patrz punkt 5.2).

Niewydolność nerek

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

Osoby dorosłe z niewydolnością nerek

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

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

	Leczenie zakażenia HIV-1	Profilaktyka przedekspozycyjna
Lekka niewydolność nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min)	Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem raz na dobę (patrz punkt 4.4).	Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem raz na dobę u osób niezakażonych HIV-1, z klirensiem kreatyniny 60-80 ml/min. Nie zaleca się stosowania u osób niezakażonych HIV-1, z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min, ponieważ produkt nie był badany 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 z modelowania pojedynczej dawki dla emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u pacjentów niezakażonych HIV, z różnym stopniem niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).	Nie zaleca się stosowania w tej populacji.

	Leczenie zakażenia HIV-1	Profilaktyka przedekspozycyjna
Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie	Nie zalecane, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych.	Nie zaleca się stosowania 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 produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

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

Tabletki powlekane produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva można rozkruszyć i zawiesić w około 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego, po czym natychmiast zażyć.

4.3 Przeciwwskazania

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

Stosowanie w profilaktyce przedekspozycyjnej u osób z nieznanym lub dodatnim statusem HIV-1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci zakażeni szczepami HIV-1 zawierającymi mutacje

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

Podstawowa strategia zapobiegania zakażeniu HIV-1

Produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva nie zawsze skutecznie zapobiega zakażeniu HIV-1. Czas do pojawienia się ochrony po rozpoczęciu stosowania emtrycytabiny z dizoproksylem tenofowiru nie jest znany.

Produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva należy stosować w profilaktyce przedekspozycyjnej jako część ogólnej strategii zapobiegania zakażeniu HIV-1 obejmującej stosowanie innych środków zapobiegających zakażeniu HIV-1 (takich jak: stałe i prawidłowe stosowanie prezerwatyw, znajomość statusu HIV-1, regularne badanie w celu wykrycia innych zakażeń przenoszonych drogą płciową).

Ryzyko oporności w przypadku niewykrytego zakażenia HIV-1

Produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u osób z potwierdzonym ujemnym statusem HIV (patrz punkt 4.3). Należy często i regularnie sprawdzać status HIV-ujemny pacjenta (np. co najmniej raz na 3 miesiące),

stosując złożony test antygen/przeciwciało w trakcie przyjmowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w profilaktyce przedekspozycyjnej.

Sam produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie stanowi pełnego schematu leczenia HIV-1, a u osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1 przyjmujących tylko emtrycytabinę z dizoproksylem tenofowiru zaobserwowano mutacje HIV-1 niosące oporność.

Jeżeli występują objawy kliniczne wskazujące na ostre zakażenie wirusowe i w ostatnim okresie (< 1 miesiąca) podejrzewa się narażenie na HIV-1, należy opóźnić podanie produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva o co najmniej jeden miesiąc, a przed rozpoczęciem stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w profilaktyce przedekspozycyjnej potwierdzić status HIV-1.

Znaczenie przestrzegania zaleceń stosowania

Skuteczność emtrycytabiny z dizoproksylem tenofowiru w zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV-1 ściśle wiąże się z przestrzeganiem zaleceń, 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 produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny z dizoproksylem tenofowiru w profilaktyce przedekspozycyjnej u pacjentów zakażonych HBV lub HCV.

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

Dizoproksyl tenofowiru jest wskazany do leczenia HBV, a w badaniach farmakodynamicznych emtrycytabina wykazywała aktywność przeciw HBV. Nie określono jednak bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva szczególnie u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV.

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

Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z niewydolnością wątroby i nie jest u nich wymagana modyfikacja dawki. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Biorąc pod uwagę minimalny

stopień metabolizmu leku przez wątrobę oraz drogę eliminacji emtrycytabiny przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z niewydolnością wątroby konieczne było dostosowanie dawki produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów zakażonych HIV-1 z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii 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 dizoproksylu tenofowiru obserwowano niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalik bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego) (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie parametrów nerkowych

U wszystkich osób przed rozpoczęciem leczenia produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva zakażenia HIV-1 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 produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva stężenie fosforanów w surowicy wynosi $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszył się do < 50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalik bliższego nerki). Jeśli u pacjenta klirens kreatyniny zmniejszył się do < 50 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Przerwanie leczenia produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva było badane tylko w bardzo ograniczonym stopniu u pacjentów zakażonych HIV-1 z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min). U pacjentów zakażonych HIV-1 z klirens kreatyniny 30–49 ml/min zalecane jest dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami nie jest optymalna i mogłaby prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Ponadto w małym badaniu klinicznym w podgrupie pacjentów z klirens kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min, otrzymujących dizoproksyl tenofowiru w skojarzeniu z emtrycytabiną co 24 godziny, występowało 2–4-krotnie większe narażenie na tenofowir i pogarszająca się czynność nerek (patrz punkt 5.2). Z tego powodu w przypadku stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u pacjentów z klirens kreatyniny < 60 ml/min należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka oraz ściśle obserwować czynność nerek. Dodatkowo należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie u pacjentów otrzymujących produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva z wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie produktu

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie jest zalecane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz u pacjentów wymagających hemodializy, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletki złożonej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek w profilaktyce przedekspozycyjnej

Emtricytabiny z dizoproksylem tenofowiru nie badano u osób niezakażonych HIV-1 z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min i dlatego nie jest on zalecany do stosowania w tej populacji. Jeżeli u którejkolwiek osoby otrzymującej produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w profilaktyce przedekspozycyjnej stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszy się do < 60 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). Jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się do < 60 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Przerwanie stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Wpływ na kości

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

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

W przypadku podejrzenia 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 przeciwtretowirusowo, w którym porównywano dizoproksyl tenofowiru ze stawudyną, oba stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD) biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie wartości BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kośćca były znacząco większe w grupie przyjmującej dizoproksyl tenofowiru. 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 dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości, związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru 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 zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD. W badaniu z udziałem 498 mężczyzn średnia zmiana BMD od wartości początkowych do 24. tygodnia mieściła się w zakresie od -0,4% do -1,0% dla kości biodra, kręgosłupa, głowy kości udowej i krętarza u mężczyzn, którzy przyjmowali emtricytabinę z dizoproksylem tenofowirem codziennie 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 nerki i kości u dzieci i młodzieży podczas leczenia zakażenia HIV, ani długoterminowego wpływu na nerki i kości emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru stosowanego w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej u niezakażonej młodzieży (patrz punkt 5.1). Ponadto, po odstawieniu dizoproksylu tenofowiru stosowanego w leczeniu zakażenia HIV-1 lub emtrycytabiny z dizoproksylem tenofowiru stosowanych w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej nie można całkowicie potwierdzić odwracalności toksycznego wpływu na nerki.

Zaleca się podejście wielodyscyplinarne, aby rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w leczeniu zakażenia HIV-1 lub w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej i podjąć decyzję o odpowiednim monitorowaniu w czasie leczenia (w tym decyzję o zaprzestaniu leczenia) oraz rozważyć potrzebę suplementacji w każdym przypadku indywidualnie.

Stan osób, u których stosowany jest produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, powinien być ponownie oceniany na każdym wizycie w celu ustalenia, czy pozostają one w grupie wysokiego ryzyka zakażenia HIV-1. W przypadku długotrwałego stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 kanalikula 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 produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w leczeniu HIV-1 lub w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, a następnie monitorować w trakcie jego stosowania, podobnie jak u osób dorosłych (patrz wyżej).

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek

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

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych i ryzyko wpływu toksycznego na nerki

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

Niewydolność nerek

Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u osób w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

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

Wpływ na kości

Stosowanie dizoproksylu tenofowiru może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ zmian BMD związanych z dizoproksylem tenofowiru 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 produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego 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 przeciwwirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa 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 produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

lub u których stosowana jest inna terapia przeciwretrowirusowa mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego też ich stan powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Martwica kości

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

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Należy unikać podawania produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania z lekami 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 dizoproksylem tenofowiru i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva podaje się równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

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

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

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

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

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

Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny

Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Leczenie trzema nukleozydami

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

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

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

Nie jest zalecane równoczesne stosowanie

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

Dydanozyna

Równoczesne podawanie produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i tabela 2).

Produkty lecznicze wydalone przez nerki

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

Należy unikać podawania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Niektóre z nich, ale nie

tylko, to: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje

Poniżej, w tabeli 2 wymieniono interakcje zachodzące między produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.” i raz na dobę jako „1 × d.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufności.

Tabela 2.: Interakcje pomiędzy produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
LEKI PRZECIWKAZAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir, rytonawir, dizoproksyl tenofowiru (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, dizoproksyl tenofowiru (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, dizoproksyl tenofowiru (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.	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
NRTI		
Dydanozyna, dizoproksyl tenofowiru	Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	Nie zaleca się równoczesnego podawania Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i dydanozyny (patrz punkt 4.4).
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	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.
Lamiwudyna, dizoproksyl tenofowiru	Lamiwudyna: AUC: ↓ 3% (↓ 8% do ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 do ↓ 12) C _{min} : NO Tenofowir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 do ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 do ↑ 108) C _{min} : NO	Produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy podawać równocześnie z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).
Efawirenz, dizoproksyl tenofowiru	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 efawirenz.
LEKI PRZECIWXAKAŻNE		
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV)		

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Dipiwoksyl adefowiru, dizoproksyl tenofowiru	<p>Dipiwoksyl adefowiru: AUC: ↓ 11% (↓ 14 do ↑ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 0) C_{min}: NO</p> <p>Tenofowir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 do ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 do ↑ 6) C_{min}: NO</p>	Produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva nie należy podawać równocześnie z dipiwoksylen adefowiru (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)		
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) ¹	<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>	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/sofosbuwiru 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 ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicytatem). Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)¹</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>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>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, ledipaswiru/ sofosbuwiru 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 ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicytatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproksil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<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}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p>	Nie zaleca się modyfikacji 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).
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)</p>	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + dolutegrawir (50 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 65% (↑59 do ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑51 do ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑105 do ↑ 126)</p>	<p>Modyfikacja dawki nie jest wymagana. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 to ↑ 49)</p> <p>Welpataswir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 do ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 do ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 do ↑ 350)</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 do ↑ 61)</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 do ↑ 44)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 do ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 do ↑ 48)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓28% (↓ 34 do ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 do ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 do ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 do ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 do ↑ 59)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania 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>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 200 mg 1 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 do ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 do ↑ 85)</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 do ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru 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 kobicytatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + raltegrawir (400 mg 2 x d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 do ↑ 48)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 do ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 do ↑ 79)</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproksyl Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<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>	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.
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 x d., 25 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)</p>	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).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
<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/dizoproksyl tenofowiru (200 mg/245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nd.</p> <p>GS--331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nd.</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 dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru 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/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>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofowir disoproksyl Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Rybawiryna, dizoproksyl tenofowiru	<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, dizoproksyl tenofowiru	<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, etynyloestradiol, dizoproksyl tenofowiru	<p>Norgestymat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 do ↑ 34) C_{max}: ↓ 5% (↓ 27 do ↑ 24) C_{min}: NO</p> <p>Etynyloestradiol: 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.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg dizoproksylu tenofowiru)
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Takrolimus, dizoproksyl tenofowiru, emtrycytabina	Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 do ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 do ↑ 9) C _{min} : NO Emtrycytabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 do ↓ 5) C _{min} : NO Tenofowir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 27) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki takrolimusu.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon, dizoproksyl tenofowiru	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 do ↑ 14) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki metadonu.

NO = nie obliczono.

nd. = nie dotyczy

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 w okresie ciąży nie wskazuje, że emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód/novorodka. Badania emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego powodu można rozważyć stosowanie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

Karmienie piersią

Wykazano, że emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu emtrycytabiny ani dizoproksylu tenofowiru na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zakażenie HIV-1

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

Profilaktyka przedekspozycyjna

W dwóch randomizowanych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo (iPrEx, Partners PrEP), w których 2830 osób dorosłych niezakażonych HIV-1 otrzymywało emtrycytabinę z dizoproksylem tenofowiru raz na dobę w profilaktyce przedekspozycyjnej, nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru. Mediana obserwacji pacjentów wynosiła odpowiednio 71 i 87 tygodni. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym zgłaszanym w grupie otrzymującej emtrycytabinę z dizoproksylem tenofowiru w badaniu iPrEx był ból głowy (1%).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

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

Tabela 3: Tabelaaryczne podsumowanie działań niepożądanych związanych z poszczególnymi składnikami emtrycytabiną i dizoproksylem tenofowiru oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność nerek

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

Kwasica mleczanowa

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występujące podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, tacy jak pacjenci ze zdekompenowaną 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 przeciwtretowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa 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 przeciwtretowirusowymi. Dodatkowo do działań niepożądanych, które obserwowano u osób dorosłych, stwierdzono, że niedokrwistość (9,5%) i zaburzenia zabarwienia skóry (31,8%) występowały częściej w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych (patrz punkt 4.8, Tabela z podsumowaniem działań niepożądanych).

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

U dzieci i młodzieży zaobserwowano spadek BMD. U młodzieży zakażonej HIV-1 (w wieku 12 do < 18 lat) wyniki Z-score BMD zaobserwowane u uczestników otrzymujących dizoproksyl tenofowiru były niższe niż u osób otrzymujących placebo. U dzieci zakażonych HIV-1 (w wieku 2 do 15 lat) wyniki Z-score BMD zaobserwowane u uczestników, którzy zmienili leczenie na dizoproksyl tenofowiru 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 2 do 15 lat) otrzymywało dizoproksyl tenofowiru przez medianę 331 tygodni. Ośmiu z 89 pacjentów (9,0%) przerwało badanie lekiem z powodu działań niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalikula 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, która poprawiła się po odstawieniu dizoproksyl tenofowiru.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby z niewydolnością nerek

Ponieważ dizoproksyl tenofowiru może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich osób dorosłych z niewydolnością nerek otrzymujących produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 dizoproksylu tenofowiru u ograniczonej liczby pacjentów zakażonych HIV, u których występowało równoczesne zakażenie HBV (n = 13) lub HCV (n = 26), w badaniu GS-01-934 był podobny do tego, jaki obserwuje się u pacjentów zakażonych HIV bez równoczesnego zakażenia. Jednakże, jak należało się spodziewać w tej populacji pacjentów, zwiększenie aktywności AspAT oraz AlAT występowało częściej niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

Zaostrzenie zapalenia wątroby po zaprzestaniu leczenia

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Emtrycytabina i tenofowir ulegają fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc odpowiednio trójfosforan emtrycytabiny i dwufosforan tenofowiru. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno emtrycytabina jak i tenofowir mogą ulegać pełnej fosforylacji, gdy znajdują się równocześnie

w komórkach. Trójfosforan emtrycytabiny oraz dwufosforan tenofowiru hamują kompetycyjnie odwrotną transkryptazę HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

Oporność

In vitro

W warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 obserwowano oporność na emtrycytabinę ze względu na rozwój mutacji M184V/I lub na tenofowir w przypadku mutacji K65R. Wirusy odporne na emtrycytabinę z mutacją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Mutacja K65R może być również wyselekcjonowana przez abakawir lub dydanozynę i jest ona przyczyną obniżonej wrażliwości na te leki oraz na lamiwudynę, emtrycytabinę i tenofowir. Należy unikać stosowania dizoproksylu tenofowiru u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R. Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycytabinę, lamiwudynę i tenofowir. HIV-1 wykazujący 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (ang. *thymidine-analogue associated mutations*, TAM), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazał zmniejszoną wrażliwość na dizoproksyl tenofowiru.

In vivo – leczenie zakażenia HIV-1

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

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

In vivo – profilaktyka przedekspozycyjna

Próbki osocza z 2 badań klinicznych z udziałem osób niezakażonych HIV-1, iPrEx i Partners PrEP, analizowano pod kątem 4 wariantów HIV-1 z ekspresją substytucji aminokwasów (tj. K65R, K70E, M184V i M184I), które potencjalnie powodują oporność na tenofowir lub emtrycytabinę. W badaniu klinicznym iPrEx nie wykryto wariantów HIV-1 z ekspresją K65R, K70E, M184V lub M184I w czasie serokonwersji wśród osób, które zostały zakażone HIV-1 po włączeniu do badania. U 3 z 10 uczestników z ostrym zakażeniem HIV w czasie włączenia do badania wykryto mutacje M184I i M184V w genie HIV u 2 z 2 uczestników w grupie otrzymującej emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru i u 1 z 8 uczestników w grupie otrzymującej placebo.

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

Dane kliniczne

Leczenie zakażenia HIV-1

W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo pacjenci dorośli zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycytabinę, dizoprosyl tenofowiru 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 dizoprosylem tenofowiru podawano emtrycytabinę i dizoprosyl tenofowiru 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 pierwszorzędowego punktu końcowego po 48 tygodniach pokazały, że skojarzenie emtrycytabiny, dizoprosylu tenofowiru i efawirenz wykazały przewagę skuteczności działania przeciwwirusowego w porównaniu ze skojarzeniem ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny z efawirenzem, jak pokazano w tabeli 4. Dane drugorzędowego punktu końcowego po 144 tygodniach są również przedstawione w tabeli 4.

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

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

* Pacjentom leczonym emtrycytabiną, dizoproksylem tenofowiru i efawirenzem podawano emtrycytabinę, dizoproksyl tenofowiru 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 Elterena

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

Profilaktyka przedekspozycyjna

W badaniu iPrEx (CO-US-104-0288) oceniano emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru lub placebo u 2499 mężczyzn niezakażonych HIV (lub kobiet transpłciowych) mających kontakty seksualne z mężczyznami i należących do grupy wysokiego ryzyka zakażenia HIV. Czas trwania dalszej obserwacji uczestników wyniósł 4237 osobo-lat. Charakterystykę początkową przedstawiono w tabeli 5.

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

	Placebo (n = 1248)	Emtrycytabina/dizoprosyl tenofowiru (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 ciągu ostatnich 12 tygodni, średnia (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI w ciągu ostatnich 12 tygodni, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI ze statusem HIV+ (lub nieznanym statusem) u partnera w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Udział w seksie transakcyjnym w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	510 (41)	517 (41)
Potwierdzony status HIV+ u partnera 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)
Wynik dodatni na obecność esterazy leukocytów w moczu, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI (ang. unprotected receptive anal intercourse) = bierny partner uprawiający seks analny bez zabezpieczenia

W tabeli 6. przedstawiono częstości występowania serokonwersji HIV ogółem oraz w podgrupie, która zgłaszała uprawianie seksu analnego bez zabezpieczenia. Skuteczność była ściśle związana z przestrzeganiem zaleceń, na podstawie oceny stężenia leku w osoczu lub wewnątrzkomórkowego w badaniu kliniczno-kontrolnym (tabela 7.).

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

	Placebo	Emtrycytabina/dizoprosyl tenofowiru	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 ciągu 12 tygodni przed okresem 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 logrank. Wartości p dla URAI odnoszą się do hipotezy zerowej, że pomiędzy podgrupami (URAI, brak URAI) nie ma różnicy w skuteczności.

^b Zmniejszenie ryzyka względnego obliczona dla mITT na podstawie incydentalnej serokonwersji, czyli występującej po okresie początkowym do czasu pierwszej wizyty po leczeniu (około 1 miesiąc po ostatnim wydaniu badanego leku).

Tabela 7.: Skuteczność i przestrzeganie zaleceń w badaniu CO-US-104-0288 (iPrEx, analiza sparowanego badania kliniczno-kohortowego)

Kohorta	Wykrycie leku	Brak wykrycia leku	Zmniejszenie ryzyka względnego (dwustronny 95% CI) ^a
Uczestnicy HIV-dodatni	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Dobrane kontrolne osoby HIV-ujemne	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Zmniejszenie ryzyka względnego obliczone na podstawie incydentalnej (po okresie początkowym) serokonwersji w okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i w trakcie 8-tygodniowej dalszej obserwacji. Jedynie próbki od uczestników przydzielonych losowo do grupy otrzymującej emtrycytabinę/dizoproksyl tenofowiru oceniano pod kątem wykrywalnego stężenia dizoproksylu tenofowiru -DP w osoczu lub wewnątrzkomórkowego.

W badaniu klinicznym Partners PrEP (CO-US-104-0380) oceniano emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru, dizoproksyl tenofowiru w dawce 245 mg lub placebo u 4758 osób niezakażonych HIV na terenie Kenii lub Ugandy, w parach heteroseksualnych o niezgodnym statusie serologicznym. Czas trwania dalszej obserwacji uczestników wyniósł 7830 osobo-lat. Początkowe parametry przedstawiono w tabeli 8.

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

	Placebo (n = 1584)	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg (n = 1584)	Emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (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)
Wieloletnie zamieszkanie z partnerem uczestniczącym w badaniu	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Lata znajomości niezgodnego statusu	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

W tabeli 9. przedstawiono częstość występowania serokonwersji HIV. Wskaźnik serokonwersji HIV-1 u mężczyzn wyniósł 0,24/100 osobo-lat ekspozycji na emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru, a wskaźnik serokonwersji HIV-1 u kobiet wyniósł 0,95/100 osobo-lat ekspozycji na emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru. Skuteczność była ściśle związana z przestrzeganiem zaleceń, na podstawie oceny stężenia leku w osoczu lub wewnątrzkomórkowego i była większa u uczestników w podgrupie otrzymującej aktywne porady dotyczące przestrzegania zaleceń, co przedstawiono w tabeli 10.

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

	Placebo	Dizoproksyl tenofowiru 245 mg	Emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru
Serokonwersje / N ^a	52/1578	17/1579	13/1576
Częstość występowania na 100 osobo-lat (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 okresie początkowym) serokonwersji. Porównania grup badania otrzymujących czynny lek przeprowadzono

w odniesieniu do placebo.

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

Obliczenie stężenia badanego leku	Liczba z próbek z wykrytym tenofowirem / całkowita liczba próbek (%)		Oszacowanie ryzyka dla ochrony HIV-1: Wykrycie tenofowiru względem braku wykrycia	
	Przypadek	Kohorta	Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	Wartość p
Grupa FTC/dizoprosyl tenofowiru ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Grupa dizoprosylu tenofowiru ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Podbicie dotyczące przestrzegania zaleceń	Uczestnicy w podgrupie dotyczącej przestrzegania zaleceń ^b		Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	Wartość p
	Placebo	Dizoprosyl tenofowiru 245 mg Emtrycytabina/ dizoprosyl tenofowiru		
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 każdej grupy: otrzymującej dizoprosyl tenofowiru w dawce 245 mg lub emtrycytabinę i dizoprosyl tenofowiru. Oceniano jedynie próbki pobrane z grupy przypadków lub kohorty od uczestników poddanych randomizacji do grupy otrzymującej dizoprosyl tenofowiru w dawce 245 mg lub emtrycytabinę i dizoprosyl tenofowiru pod kątem wykrywalnego stężenia tenofowiru w osoczu.

^b Uczestnicy w podgrupie byli aktywnie monitorowani pod kątem przestrzegania zaleceń, czyli odbywano nieplanowane wizyty domowe i zliczano tabletki oraz zapewniano konsultacje w celu poprawy przestrzegania zaleceń stosowania badanego leku.

Dzieci i młodzież

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

Leczenie zakażenia HIV-1 u dzieci i młodzieży

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

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

Badania z emtrycytabiną

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

Badania z dizoprosylem tenofowiru

W badaniu GS-US-104-0321, 87 pacjentów zakażonych HIV-1 w wieku od 12 do < 18 lat, którzy stosowali wcześniej leczenie, otrzymywało dizoprosyl tenofowiru (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 dizoprosylu tenofowiru 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 dizoproksylem tenofowiru 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 dizoproksylu tenofowiru i placebo. Średni odsetek poprawy BMD był mniejszy w grupie dizoproksylu tenofowiru w porównaniu z grupą placebo. W 48. tygodniu u sześciorga nastolatków w grupie dizoproksylu tenofowiru 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 dizoproksylem tenofowiru 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 dizoproksylem tenofowiru (n = 48), a w drugiej kontynuować pierwotny schemat (n = 49) przez 48 tygodni. W 48. tygodniu, u 83% pacjentów w grupie terapeutycznej dizoproksylu tenofowiru 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 dizoproksyl tenofowiru. Po wykluczeniu brakujących danych w 48. tygodniu u 91% pacjentów w grupie terapeutycznej dizoproksylu tenofowiru 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 dizoproksylem tenofowiru 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 dizoproksylu tenofowiru i stawudyny lub zydowudyny. Średni odsetek poprawy dla kości kręgosłupa lędźwiowego w 48. tygodniu był podobny w grupie terapeutycznej dizoproksylu tenofowiru oraz w grupie terapeutycznej stawudyny lub zydowudyny. Całkowity przyrost masy kostnej był mniejszy w grupie terapeutycznej dizoproksylu tenofowiru w porównaniu z grupą terapeutyczną stawudyny lub zydowudyny. U jednego uczestnika otrzymującego dizoproksyl tenofowiru zaobserwowano znaczącą (> 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 dizoproksyl tenofowiru 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 (9,0%) z grupy dzieci i młodzieży otrzymujących dizoproksyl tenofowiru przerwało leczenie badanym lekiem z powodu działań 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 (mediana ekspozycji na dizoproksyl tenofowiru wyniosła 331 tygodni).

Profilaktyka przedekspozycyjna u dzieci i młodzieży

Oczekuje się, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru 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 i dizoproksylu tenofowiru na nerki i kości u młodzieży w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej jest niepewny (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny i tenofowiru w oszacowano odpowiednio na około 1,4 l/kg i 800 ml/kg. Po doustnym podaniu emtrycytabiny lub dizoproksylu tenofowiru, 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 do 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 dizoproksyl tenofowiru, ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów CYP450. Ani emtrycytabina, ani tenofowir w warunkach *in vitro* nie hamowały metabolizmu leków zachodzącego za pośrednictwem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 biorących udział w biotransformacji leków. Ponadto emtrycytabina nie hamuje transferazy urydyno-5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronidację.

Eliminacja

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki z całkowitym odzyskiem dawki wydalanej z moczem (około 86%) oraz kałem (około 14%). 13% dawki emtrycytabiny zostało odzyskane w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres połowicznej eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Pochodzenie etniczne

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

Dzieci i młodzież

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

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

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na emtrycytabinę (%CV) zwiększyło się z 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ do 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u osób odpowiednio z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na tenofowir (%CV) zwiększyło się z 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ do 3 064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6 009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u osób odpowiednio z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

Należy spodziewać się, że wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u pacjentów zakażonych HIV-1 z umiarkowaną niewydolnością nerek spowoduje wystąpienie wyższych stężeń maksymalnych w osoczu oraz niższych wartości C_{min} w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U osób w końcowym stadium niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy, narażenie na lek pomiędzy zabiegami hemodializy znacznie wzrosło w ciągu 72 godzin do 53 (19%) µg·h/ml dla emtrycytabiny, a w ciągu 48 godzin do 42 857 (29%) ng·h/ml dla tenofowiru.

Przeprowadzono małe badanie kliniczne w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, działania przeciwwirusowego i farmakokinetyki dizoproksylu tenofowiru 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 dizoproksylu tenofowiru) u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek. Nie są dostępne dane, aby przedstawić zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u osób z niewydolnością wątroby.

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

Osobom niezakażonym HIV z różnym stopniem niewydolności wątroby, określonym według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg dizoproksylu tenofowiru. U osób z niewydolnością wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie uległa zasadniczym zmianom, sugerując, że w ich przypadku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Średnie wartości (%CV) C_{max} oraz $AUC_{0-\infty}$ tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 2 050 (50,8%) ng·h/ml w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2 310 (43,5%) ng·h/ml u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) ng·h/ml u osób z ciężką niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Emtrycytabina

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

Dizoproksyl tenofowiru

Niekliniczne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kości oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kości rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (BMD, ang. bone mineral density) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kości u młodych dorosłych szczurów i psów występowało, jeśli narażenie było co najmniej 5-krotnie większe od narażenia u dzieci i młodzieży lub dorosłych pacjentów; toksyczne oddziaływanie na kości występowało u młodych zakażonych małp, u których narażenie było bardzo duże po podaniu podskórnym (co najmniej 40-krotnie większe od narażenia u pacjentów). Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na

mające związek z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim, i możliwość wtórnego zmniejszenia się BMD.

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

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

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

Skojarzenie emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Hydrofobowa krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek
Makrogol
Talk
Lak aluminiowy czerwieni indygo (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu opakowania patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1148/001
EU/1/16/1148/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2021

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bukareszt 032266
Rumunia

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

- Broszura edukacyjna dotycząca PrEP dla lekarzy zatytułowana „Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa dla lekarzy na temat stosowania produktu

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w profilaktyce przedekspozycyjnej (PrEP)”

- Lista kontrolna PrEP dla lekarzy
- Broszura edukacyjna dotycząca PrEP dla pacjentów z grupy ryzyka zatytułowana „Ważne informacje dotyczące leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i zmniejszania ryzyka zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)”
- Karta z przypomnieniami na temat PrEP

Broszura edukacyjna dotycząca PrEP dla lekarzy:

- Przypomnienie najważniejszych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w ramach PrEP u dorosłych i młodzieży.
- Przypomnienie czynników, które pomogą zidentyfikować osoby narażone na wysokie ryzyko zakażenia HIV-1.
- Przypomnienie o ryzyku rozwoju oporności HIV-1 na leki u osób zakażonych HIV-1, ale bez rozpoznania.
- Przedstawienie informacji dotyczących bezpieczeństwa przestrzegania zaleceń, badań HIV, chorób nerek, kości i statusu HBV.

Lista kontrolna PrEP dla lekarzy:

- Przypomnienie o ocenach i (lub) konsultacjach w czasie wizyty początkowej i kontrolnej.

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

- Przypomnienie informacji, o których pacjent powinien wiedzieć przed rozpoczęciem i w czasie stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV.
- Przypomnienie znaczenia ścisłego przestrzegania zalecanego schematu dawkowania.
- Przedstawienie informacji o sposobie przyjmowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
- Przedstawienie informacji o możliwych działaniach niepożądanych.
- Przedstawienie informacji o przechowywaniu produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Karta z przypomnieniami na temat PrEP dla pacjentów z grupy ryzyka (dostarczana przez pracowników służby zdrowia):

- Przypomnienie o przestrzeganiu schematu dawkowania.
- Przypomnienie o przychodzeniu na zaplanowane wizyty w klinice.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Butelka i pudełko tekturowe (30 tabletek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych
90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Po pierwszym otwarciu przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praga 10
Republika Czeska

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1148/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/16/1148/002 90 (3 x 30) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [informacja zamieszczona tylko na pudełku tekturowym]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora [informacja zamieszczona tylko na pudełku tekturowym]

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC [informacja zamieszczona tylko na pudełku tekturowym]
SN[informacja zamieszczona tylko na pudełku tekturowym]
NN[informacja zamieszczona tylko na pudełku tekturowym]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

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

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

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva zawiera dwie substancje czynne: emtrycytabinę oraz dizoproksyl tenofowiru. Obie te substancje czynne są lekami przeciwretrowirusowymi stosowanymi w leczeniu zakażeń HIV. Emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy, a tenofowir jest nukleotydomowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy, jednakże obydwie substancje są na ogół określane jako NRTI i działają poprzez zakłócanie normalnego działania enzymu (odwrotnej transkryptazy), mającego kluczowe znaczenie w procesie namnażania się wirusa.

- **Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jest stosowany w leczeniu osób dorosłych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1).**
- **Jest także stosowany do leczenia HIV u młodzieży w wieku 12 do poniżej 18 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg, u której stosowano już inne leki przeciwko HIV, które aktualnie nie są już skuteczne albo powodowały działania niepożądane.**
 - W leczeniu zakażenia HIV lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi lekami.
 - Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva można podawać zamiast emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru przyjmowanych oddzielnie w tych samych dawkach.

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

- **Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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,**
jeżeli jest przyjmowany codziennie razem ze stosowaniem zasad bezpiecznego seksu:
Patrz punkt 2 zawierający listę środków ostrożności, które należy podjąć, aby chronić się przed zakażeniem HIV.

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

Nie przyjmować leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w leczeniu zakażenia HIV lub zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV, jeśli pacjent ma uczulenie na emtrycytabinę, tenofowir, dizoproksyl tenofowiru 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 Zentiva w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV:

Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva może jedynie pomóc pacjentowi zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV, **zanim** pacjent zostanie zakażony.

- **Przed rozpoczęciem stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva pacjent musi być HIV-ujemny, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV.** Pacjent musi wykonać badania, aby potwierdzić, że nie został już zakażony HIV. Nie należy przyjmować leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w celu zmniejszania ryzyka, jeżeli nie potwierdzono, że pacjent jest HIV-ujemny. Osoby zakażone HIV muszą przyjmować lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w skojarzeniu z innymi lekami.
- **Wiele testów na HIV może nie wykrywać niedawnego zakażenia.** Jeśli u pacjenta występują objawy grypopodobne, mogą one świadczyć o niedawnym zakażeniu HIV. Możliwe objawy zakażenia HIV:
 - 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 każdej chorobie grypopodobnej** — albo w miesiącu przed rozpoczęciem przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lub w dowolnym momencie w trakcie przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W czasie przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV:

- Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy przyjmować codziennie, **aby zmniejszyć ryzyko, a nie tylko wtedy, gdy pacjent uważa, że był narażony na zakażenie HIV.** Nie należy pomijać żadnej dawki leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ani przerywać jego przyjmowania. W przypadku pominięcia dawki ryzyko zakażenia HIV może być większe.
- Regularnie wykonywać testy w kierunku zakażenia HIV.

- Jeśli pacjent uważa, że został zakażony HIV, powinien natychmiast poinformować lekarza. Lekarz może zalecić wykonanie dalszych badań w celu potwierdzenia statusu HIV-ujemnego.

Przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 fizjologiczne, takich jak szczoteczki do zębów czy ostrza do maszynek.
- Nie należy używać wspólnie ani nie używać ponownie igieł ani innego sprzętu do wstrzykiwania lub podawania leków.
- Regularnie wykonywać testy na obecność zakażeń przenoszonych drogą płciową, takich jak kiła i rzeżączka. Takie zakażenia ułatwiają zakażenie HIV.

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

Przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w celu leczenia zakażenia HIV lub w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV:

- **Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva może szkodliwie oddziaływać na nerki.** Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekarz, aby ocenić czynność nerek, może zlecić przeprowadzenie badań krwi. Należy powiadomić lekarza o przebytej chorobie nerek lub gdy badania świadczą o chorobie nerek. Leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nie należy podawać młodzieży w przypadku występowania choroby nerek. W przypadku choroby nerek lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lub, jeśli pacjent jest zakażony HIV, rzadsze przyjmowanie leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Nie zaleca się stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 złamanie, należy poinformować o tym lekarza.

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

Ogólnie, długoterminowy wpływ dizoprosylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania w przyszłości u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży jest niepewny.

Jeśli pacjent choruje na osteoporozę, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Pacjenci z osteoporozą są bardziej narażeni na złamanie.

- **Pacjenci, u których w przeszłości występowała choroba wątroby, w tym zapalenie wątroby, powinni skonsultować się z lekarzem.** Pacjenci zakażeni HIV, u których występuje także choroba wątroby (w tym przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. W przypadku pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lub C lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia.
- **Należy znać status zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)** przed rozpoczęciem przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Jeżeli u pacjenta występuje HBV, istnieje duże ryzyko wystąpienia choroby wątroby po przerwaniu stosowania leku

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, niezależnie od tego, czy pacjent jest zakażony HIV. Ważne jest, aby nie przerywać stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bez konsultacji z lekarzem: patrz punkt 3, Nie należy przerywać przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni skonsultować się z lekarzem.** Nie przeprowadzono badań nad skojarzeniem emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

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

Lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva a inne leki

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

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

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

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

Należy także poinformować lekarza o przyjmowaniu ledipaswiru/sofosbuwiru, sofosbuwiru/welpataswiru lub sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru w leczeniu zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

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

Należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania 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 Zentiva z jedzeniem i pićm

O ile to możliwe, lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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/Tenofowir disoproxil Zentiva w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

- **Podczas przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva nie należy karmić piersią**, ponieważ substancje czynne tego leku przenikają do mleka u ludzi.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.
- Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem**

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek odczuwa się zawroty głowy, **nie prowadzić pojazdów**, nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva zawiera sól

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

3. Jak przyjmować lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva

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

Zalecana dawka leku Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva 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/Tenofowir disoproxil Zentiva w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV to:

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

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 ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku dopóki nie zaleci tego lekarz.
- W przypadku leczenia zakażenia HIV lekarz przepisze lek Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Zentiva do stosowania z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.

- W przypadku przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva należy przyjmować codziennie, a nie tylko wtedy, gdy pacjent uważa, że był narażony na zakażenia 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/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Pominięcie dawki

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

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

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

Nie należy przerywać przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- W przypadku stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w leczeniu zakażenia HIV przerwanie przyjmowania tabletek może zmniejszyć skuteczność leczenia zakażenia HIV zalecanego przez lekarza.
- W przypadku stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV nie należy przerywać stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ani pomijać którejkolwiek dawki. Przerwanie stosowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lub pominięcie którejkolwiek dawki może zwiększyć ryzyko zakażenia HIV. **Nie należy przerywać przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bez konsultacji z lekarzem.**
- Jest szczególnie ważne, aby **pacjenci zakażeni wirusowym zapaleniem wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badania krwi. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania przyjmowania leku, ponieważ może to prowadzić do zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby, co może zagrażać życiu.

Należy natychmiast powiadomić lekarza o wszelkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Możliwe ciężkie działania niepożądane:

- **Kwasica mleczanowa** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) jest rzadkim, ale potencjalnie zagrażającym życiu działaniem niepożądanym. Kwasica mleczanowa występuje częściej u kobiet, zwłaszcza z nadwagą oraz u osób z chorobami wątroby. Objawy, które mogą być objawami kwasicy mleczanowej, to:
 - pogłębiony, szybki oddech
 - senność
 - nudności, wymioty
 - ból brzucha

Jeśli pacjent sądzi, że wystąpiła u niego kwasica mleczanowa, powinien natychmiast uzyskać pomoc medyczną.

- **Którykolwiek objaw zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) oraz obecnością w wywiadzie zakażeń oportunistycznych (zakażeń występujących u osób z osłabionym układem odpornościowym) objawy i oznaki stanu zapalnego związanego z wcześniejszymi zakażeniami mogą wystąpić tuż po rozpoczęciu leczenia zakażenia HIV. Uważa się, że te objawy są związane z poprawą odpowiedzi odpornościowej organizmu, umożliwiającą zwalczanie zakażeń, które mogą być obecne i nie powodować widocznych objawów.
- Zaburzenia autoimmunologiczne polegające na tym, że układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu, mogą również wystąpić po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV. Zaburzenia autoimmunologiczne mogą występować wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Pacjent powinien obserwować swój stan pod kątem wszelkich objawów zakażenia albo innych objawów, takich jak:
 - osłabienie mięśni
 - osłabienie rozpoczynające się od rąk i stóp, następnie 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 częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

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

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- ból, ból brzucha
- trudności z zasypianiem, niezwykle sny
- problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach, uczucie rozdęcia brzucha, wzdęcia

- wysypki (w tym czerwone kropki lub plamki, czasem z powstawaniem pęcherzyków i obrzmieniem skóry), które mogą być reakcjami uczuleniowymi, świąd, zmiany w zabarwieniu skóry, w tym ciemne plamy na skórze
- inne reakcje uczuleniowe, takie jak świszczący oddech, obrzęk lub uczucie pustki w głowie

Badania mogą również wykazać:

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

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

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

Badania mogą również wykazać:

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

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

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

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

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

Częstość następujących działań niepożądanych jest nieznana.

- Schorzenia kości. U niektórych pacjentów przyjmujących złożone leki przeciwretrowirusowe, takie jak lek Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 któregokolwiek z tych objawów.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w

przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Inne działania u dzieci

- U dzieci otrzymujących emtrycytabinę 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 któregokolwiek 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 Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Po pierwszym otwarciu przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- **Substancjami czynnymi leku są** emtrycytabina i dizoproksyl tenofowiru. Każda tabletki powlekana leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg dizoproksylu tenofowiru (co odpowiada 291,5 mg fosforanu dizoproksylu tenofowiru lub 136 mg tenofowiru).
- **Pozostałe składniki to:**
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, talk, hydrofobowa krzemionka koloidalna, magnezu stearynian.
Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol, talk, lak aluminiowy czerwieni indygo (E132).

Jak wygląda lek Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg mają postać niebieskich tabletek o owalnym dwuwypukłym kształcie bez linii podziału, o rozmiarach ok. 19,35 mm x 9,75 mm.

Zawartość opakowania:

Opakowanie tekturowe zawiera 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych lub 90 (3 butelki po 30)

tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Butelkę otwiera się poprzez wciśnięcie nakrętki butelki i przekręcenie jej w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający, który należy trzymać w butelce, aby chronić tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnym pojemniku i nie należy go połykać.

Podmiot odpowiedzialny

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Republika Czeska

Wytwórca:

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bukareszt 032266
Rumunia

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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