

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz, 200 mg + 245 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny (*Emtricitabinum*) i 245 mg tenofowiru dizoproksylu (*Tenofovirum disoproxilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką zawiera 216 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Błękitne tabletki powlekane w kształcie kapsułki o przybliżonych wymiarach 19 mm x 9 mm, z wytłoczonym napisem 'H' na jednej stronie i 'E29' na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenie HIV-1

Stosowanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz jest wskazane w leczeniu w skojarzonym u dorosłych z zakażeniem HIV-1 (patrz punkt 5.1).

Stosowanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz jest także wskazane w leczeniu młodzieży z zakażeniem HIV-1, z opornością na NRTI albo toksycznościami wykluczającymi stosowanie leków pierwszego rzutu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Profilaktyka przedekspozycyjna (ang. pre-exposure prophylaxis, PrEP)

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz jest wskazany w połączeniu z zasadami bezpiecznego seksu w profilaktyce przedekspozycyjnej 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

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Leczenie zakażenia HIV u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg
Jedna tabletką raz na dobę.

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

Jeśli konieczne będzie przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki jednego ze składników produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz, dostępne są produkty lecznicze zawierające samą emtrycyabinę lub sam tenofovir dizoproksyl do leczenia zakażenia HIV-1. Należy zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktów Leczniczych tych leków.

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć lek i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeśli od pominiętej dawki produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz minęło więcej niż 12 godzin i zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki, tylko powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz u pacjenta wystąpią wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią później niż po 1 godzinie od przyjęcia produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz, nie należy przyjmować drugiej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Emtrycytabina i tenofovir są wydalone przez nerki i u osób z zaburzeniami czynności nerek zwiększa się narażenie na działanie obu substancji czynnych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dorośli z zaburzeniami czynności nerek

U osób z kliresem kreatyniny (Cl_{kr}) <80 ml/min produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia. Patrz tabela 1.

Tabela 1 Zalecone dawkowanie u dorosłych z zaburzeniami czynności nerek

	Leczenie zakażenia HIV-1	Profilaktyka przedekspozycyjna
Lekkie zaburzenia czynności nerek (Cl _{kr} 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 niezakażonych HIV-1 osób z kliresem kreatyniny 60-80 ml/min. Nie zaleca się stosowania u niezakażonych HIV-1 osób z kliresem kreatyniny <60 ml/min, gdyż takie leczenie nie zostało zbadane w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2).
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (Cl _{kr} 30-49 ml/min)	Zaleca się podawanie co 48 godzin na podstawie danych farmakokinetycznych z modelowania pojedynczej dawki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u niezakażonych HIV osób z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (patrz punkt 4.4).	Nie zaleca się stosowania w tej populacji.
Ciężkie zaburzenia	Nie zaleca się stosowania, gdyż	Nie zaleca się stosowania w tej

czynności nerek (Cl _{kr} <30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie	postać tabletek złożonych uniemożliwia odpowiednie zmniejszenie dawki.	populacji.
---	--	------------

Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności nerek

Nie zaleca się stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustnie. Preferowane jest podawanie produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz z posiłkiem.

Tabletki można rozkruszyć, zmieszać z co najmniej 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego i 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

Przeniesienie zakażenia HIV

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

Pacjenci zakażeni szczepami HIV-1 zawierającymi mutacje

Należy unikać stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz u poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R (patrz punkt 5.1).

Ogólna strategia zapobiegania zakażeniu HIV-1

Produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz nie zawsze skutecznie zapobiega zakażeniu HIV-1. Nieznany jest czas do powstania ochrony po rozpoczęciu jego stosowania.

Produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz należy stosować tylko w profilaktyce przedekspozycyjnej, jako część ogólnej strategii zapobiegania zakażeniu HIV-1, obejmującej stosowanie innych metod zapobiegania zakażeniu HIV-1 (tj. stałe i prawidłowe użycie 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 + Tenofovir disoproxil Sandoz należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u osób z potwierdzonym ujemnym statusem HIV (patrz punkt 4.3). W trakcie

stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz w profilaktyce przedekspozycyjnej należy często weryfikować ujemny status HIV pacjenta (np. co najmniej raz na 3 miesiące), stosując złożony test antygen/przeciwciała.

Sam produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz nie stanowi pełnego schematu leczenia HIV-1, a u osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1, przyjmujących tylko emtrycyabinę z tenofowirem dizoproksylem, odnotowano mutacje HIV-1 niosące oporność.

W razie wystąpienia objawów klinicznych wskazujących na ostre zakażenie wirusowe i podejrzenia, że w ostatnim czasie (<1 miesiąca) miało miejsce narażenie na HIV-1, podawanie produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz należy opóźnić o co najmniej jeden miesiąc, a przed rozpoczęciem jego stosowania w profilaktyce przedekspozycyjnej należy potwierdzić status HIV-1.

Znaczenie przestrzegania zaleconego stosowania

Skuteczność emtrycytabiny z tenofowirem w zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV-1 ściśle wiąże się ze stopniem przestrzegania zaleceń, co wykazano na podstawie mierzonego stężenia substancji czynnej we krwi (patrz punkt 5.1). Osobom niezakażonym HIV-1 należy i często przypominać o konieczności ścisłego przestrzegania zalecanego schematu dawkowania dobowego produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz.

Pacjenci z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

U zakażonych HIV-1 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C otrzymujących leczenie przeciwretrowirusowe istnieje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby. Podczas leczenia zakażenia HIV u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV) lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażenia HIV.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem w profilaktyce przedekspozycyjnej (PrEP) u pacjentów zakażonych HBV lub HCV.

W razie jednoczesnej terapii przeciwwirusowej z powodu zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych leków. Patrz także niżej „Stosowanie z ledipaswirem i sofosbuwirem lub sofosbuwirem i welpataswirem”.

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

Przerwanie stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz u pacjentów zakażonych HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. U pacjentów zakażonych HBV, którzy przerwali przyjmowanie produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz, należy ściśle kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki 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, gdyż zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i modyfikacja dawki nie jest u nich konieczna. Farmakokinetyka emtrycytabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie była badana, ale ze względu na jej minimalny metabolizm wątrobowy i wydalanie przez nerki jest mało

prawdopodobne, aby u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczna była zmiana dawki produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z zakażeniem HIV-1 i zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej notuje się nieprawidłową czynność wątroby podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Pacjentów tych należy obserwować zgodnie ze standardową praktyką. Jeśli wystąpią u nich objawy nasilenia się choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Działania na nerki i kości u dorosłych

Wpływ na nerki

Emtrycytabina i tenofowir są wydalone głównie przez nerki, w procesie filtracji kłębuszkowej i czynnego wydzielania kanalikowego. Podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu zgłaszano niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalka bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego), patrz punkt 4.8.

Kontrolowanie czynności nerek

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz w leczeniu zakażenia HIV-1 lub w profilaktyce przedekspozycyjnej zaleca się u wszystkich pacjentów obliczenie klirensu kreatyniny.

U osób bez czynników ryzyka choroby nerek zaleca się kontrolowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) po upływie dwóch do czterech tygodni leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy.

U pacjentów z ryzykiem choroby nerek konieczne jest częstsze kontrolowanie czynności nerek.

Patrz także niżej „Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych”.

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek u pacjentów z zakażeniem HIV-1

Jeśli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszył się do <50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8 „zaburzenia czynności kanalka bliższego nerki”). U pacjentów z klirensem kreatyniny zmniejszonym do <50 ml/min lub stężeniem fosforanów w surowicy zmniejszonym do $<1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l) należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz. Odstawienie produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem badano tylko w bardzo ograniczonym stopniu u zakażonych HIV-1 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <80 ml/min). U zakażonych HIV-1 pacjentów z klirensem kreatyniny 30–49 ml/min zalecane jest dostosowywanie odstępów między dawkami (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane kliniczne wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami nie jest optymalna i mogłaby spowodować zwiększenie toksyczności z możliwością niewłaściwej odpowiedzi. Ponadto w małym badaniu klinicznym w podgrupie pacjentów z klirensem kreatyniny między 50 i 60 ml/min, otrzymujących co 24 godziny tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z emtrycytabiną, odnotowano 2-4-krotnie większe narażenie na tenofowir i pogarszającą się czynność nerek (patrz punkt 5.2). Dlatego podczas stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z klirensem kreatyniny <60 ml/min należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka i uważnie kontrolować czynność nerek. Dodatkowo u pacjentów otrzymujących produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz z wydłużonymi przerwami między kolejnymi dawkami należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie. Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i u pacjentów

wymagających hemodializy, gdyż nie można odpowiednio zmniejszyć dawki stosując tabletki złożone (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek w profilaktyce przedekspozycyjnej

Nie badano stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u niezakażonych HIV-1 osób z klirensiem kreatyniny <60 ml/min, dlatego nie jest ono zalecane w tej populacji. Jeśli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w profilaktyce przedekspozycyjnej stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszył 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 kanalików bliższego nerki”). U pacjentów z klirensiem kreatyniny zmniejszonym do <60 ml/min lub stężeniem fosforanów w surowicy zmniejszonym do $<1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l) należy rozważyć przerwanie stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu. Odstawienie produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz należy również rozważyć w razie postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Wpływ na kości

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, mogące objawiać się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz mogące niekiedy przyczyniać się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalików bliższych nerki, wywołanymi przez tenofowir dizoproksyl (patrz punkt 4.8). Tenofowir dizoproksyl może również powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. bone mineral density).

Leczenie zakażenia HIV-1

W trakcie trwającego 144 tygodnie kontrolowanego badania klinicznego (GS-99-903), w którym porównywano tenofowir dizoproksyl i stawudynę, oba w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem u pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD biodra i kręgosłupa. Zmniejszenie BMD kręgosłupa i zmiany wartości biomarkerów kości w porównaniu z wartościami początkowymi były znacząco większe w grupie przyjmującej tenofowir dizoproksyl w 144. tygodniu leczenia. Zmniejszenie BMD biodra było znacząco większe w tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia. Jednak w tym badaniu po 144 tygodniach nie stwierdzono zwiększonego ryzyka złamań ani dowodów wskazujących na znaczące klinicznie zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości, związanych ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu tenofowiru dizoproksylu na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, u pacjentów z osteoporozą narażonych na wysokie ryzyko złamań należy rozważyć alternatywne schematy leczenia. Jeśli podejrzewa się lub stwierdza występowanie zmian w obrębie kości, należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Profilaktyka przedekspozycyjna

W badaniach klinicznych z udziałem osób niezakażonych HIV-1 zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD. W badaniu u 498 mężczyzn średnia zmiana BMD wobec wartości początkowych do 24. tygodnia sięgała od -0,4% do -1,0% dla kości biodra, kręgosłupa, głowy kości udowej i krętarza w grupie codziennie przyjmującej profilaktycznie emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl ($n=247$) w porównaniu z placebo ($n=251$).

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

Nie ma pewności co do długoterminowego wpływu na nerki i kości tenofowiru dizoproksylu stosowanego w leczeniu zakażenia HIV-1 u dzieci i młodzieży oraz długoterminowego wpływu na nerki i kości emtrycytabiny z tenofowirem stosowanej w profilaktyce przedekspozycyjnej u niezakażonej młodzieży (patrz punkt 5.1). Ponadto, nie można całkowicie potwierdzić odwracalności toksycznego wpływu na nerki po przerwaniu leczenia tenofowirem dizoproksylem zakażenia HIV-1 lub przerwaniu stosowania emtrycytabiny z tenofowirem w profilaktyce przedekspozycyjnej. Zaleca się podejście wielodyscyplinarne w celu dokonania indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka

zastosowania emtrycytabiny z tenofowirem w leczeniu zakażenia HIV-1 lub w profilaktyce przedekspozycyjnej, podjęcie decyzji o odpowiednim monitorowaniu w czasie leczenia (włącznie z decyzją o zaprzestaniu leczenia) oraz rozważenia konieczności suplementacji. Stan pacjentów otrzymujących emtrycytabinę z tenofowirem w profilaktyce przedekspozycyjnej należy poddawać ponownej ocenie podczas każdej wizyty kontrolnej w celu ustalenia, czy ryzyko zakażenia HIV-1 jest nadal duże. Podczas długotrwałego stosowania emtrycytabiny z tenofowirem należy oceniać stosunek ryzyka zakażenia HIV-1 wobec możliwego wpływu leku na nerki i kości.

Wpływ na nerki

W badaniu klinicznym GS-US-104-0352 opisano działania niepożądane dotyczące nerek odpowiadające zaburzeniom czynności kanalikula bliższego nerki, występujące u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <12 lat zakażonych HIV-1 (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) należy ocenić przed rozpoczęciem stosowania emtrycytabiny z tenofowirem w leczeniu zakażenia HIV-1 i w profilaktyce przedekspozycyjnej, i kontrolować ją w trakcie leczenia, tak jak u dorosłych (patrz wyżej).

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem stwierdzone zostanie stężenie fosforanów w surowicy $<3,0$ 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 razie podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowej czynności nerek należy skonsultować się z nefrologiem, aby rozważyć przerwanie stosowania emtrycytabiny z tenofowirem. Przerwanie stosowania należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie rozpoznano żadnej innej przyczyny.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych i ryzyko toksycznego działania na nerki

Obowiązują te same zalecenia, co u osób dorosłych (patrz niżej „Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych”).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, a stosowanie należy przerwać u tych pacjentów, u których w czasie stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem wystąpią zaburzenia czynności nerek.

Wpływ na kości

Stosowanie tenofowiru dizoproksylu może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ związanych z tenofowirem dizoproksylem zmian BMD na długotrwały stan zdrowotny kości i przyszłe ryzyko złamań jest niejasny (patrz punkt 5.1).

W razie podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości w trakcie stosowania emtrycytabiny z tenofowirem u dzieci i młodzieży 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. Kontrolowanie stężenia lipidów i glukozy we krwi określają ustalone wytyczne dotyczące leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć we właściwy klinicznie sposób.

Zaburzenia czynności mitochondriów po ekspozycji 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 zaburzenia 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. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększona aktywność lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano opóźnione zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające, czy trwałe. Powyższe obserwacje należy brać pod uwagę u każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne o nieznanym etiologii, zwłaszcza neurologiczne. Nie zmieniają one obecnych krajowych zaleceń dotyczących stosowania leczenia przeciwwirusowego u kobiet w ciąży w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów z zakażeniem HIV i ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Typowo reakcje takie obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Odpowiednimi 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. Zgłaszano też przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) występujących w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą nastąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia oportunistyczne

U zakażonych HIV-1 pacjentów otrzymujących produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz lub jakąkolwiek inną terapię przeciwwirusową mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Z tego względu powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy z doświadczeniem w leczeniu chorób związanych z HIV.

Martwica kości

Wprawdzie uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (obejmująca stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężką immunosupresję, zwiększoną wartość BMI), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Pacjentów należy poinformować, aby zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Należy unikać podawania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz razem z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (patrz punkt 4.5). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy co tydzień kontrolować czynność nerek.

U leczonych tenofowirem dizoproksylem zakażonych HIV-1 pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek po rozpoczęciu stosowania dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub wielokrotnego ich stosowania. Jeśli

produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz podaje się jednocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

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

Produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę, tenofowir dizoproksyl, tenofowiru alafenamid lub inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz nie należy podawać jednocześnie z adefowirem dipiwoksylem.

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

Wykazano, że jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu z ledipaswirem/sofosbuwirem lub sofosbuwirem/welpataswirem albo sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem powoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu, zwłaszcza jeśli stosowane są razem ze schematem leczenia HIV zawierającym tenofowir dizoproksyl i lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podczas jednoczesnego podawania ledipaswiru/sofosbuwiru lub sofosbuwiru/welpataswiru albo sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru oraz leku wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z jednoczesnym ich stosowaniem, zwłaszcza u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów otrzymujących ledipaswir/sofosbuwir lub sofosbuwir/welpataswir albo sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir jednocześnie z tenofowirem dizoproksylem i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem.

Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny

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

Leczenie trzema nukleozydami

Podczas stosowania schematu leczenia uwzględniającego przyjmowanie raz na dobę tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z lamiwudyną i abakawirem, a także z lamiwudyną i dydanozyną, zgłaszano duży odsetek przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej oraz pojawiania się oporności na wczesnym etapie terapii u pacjentów zakażonych HIV. Istnieje ściśle podobieństwo budowy lamiwudyny i emtrycytabiny oraz zbliżoną farmakokinetykę i farmakodynamikę. Dlatego można napotkać na takie same problemy podczas podawania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz z trzecim analogiem nukleozydu.

Osoby w podeszłym wieku

Nie badano działania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u osób w wieku powyżej 65 lat. Ze względu na większe prawdopodobieństwo osłabienia czynności nerek u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas stosowania u nich produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz zawiera sól i laktozę jednowodną.

Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ponieważ produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz zawiera emtrycytabinę i tenofovir dizoproksyl, każda z interakcji zidentyfikowanych osobno dla tych substancji może dotyczyć również leku złożonego. Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Farmakokinetyki w stanie stacjonarnym emtrycytabiny i tenofowiru nie zmienia jednoczesne podawanie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w porównaniu z podaniem każdej z tych substancji czynnych osobno.

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

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę, tenofovir dizoproksyl, tenofowiru alafenamid lub inne pochodne cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.4). Produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz nie należy podawać jednocześnie z adefowirem dipiwoksylen.

Dydanozyna

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.4 i tabela 2).

Produkty lecznicze wydalone przez nerki

Ponieważ emtrycytabina i tenofovir są wydalone głównie przez nerki, jednoczesne podawanie produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe (tj. cydofowir) może spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) podawanych jednocześnie produktów leczniczych w surowicy.

Należy unikać podawania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Niektóre z nich (ale nie tylko) to: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje

W tabeli 2 wymieniono interakcje między produktem Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz lub jego substancjami czynnymi a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie oznaczono „↑”, zmniejszenie „↓”, brak zmiany „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę „2×d.” i raz na dobę „1×d.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedział ufności.

Tabela 2 Interakcje produktu złożonego zawierającego emtrycyabinę z tenofowirem dizoproksylem lub każdej z substancji czynnych z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze wg zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} przy 90% przedziale ufności, jeśli jest dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz (200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir/rytonawir/tenofowir dizoproksyl (300 mg 1×d./100 mg 1×d./245 mg 1×d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↑ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić związane z nim działania niepożądane, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Atazanawir/rytonawir/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Darunawir/rytonawir/tenofowir dizoproksyl (300 mg 1×d./100 mg 1×d./245 mg 1×d.)	Darunawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić związane z nim działania niepożądane, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir/rytonawir/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Lopinawir/rytonawir/tenofowir dizoproksyl (400 mg 2×d./100 mg 2×d./245 mg 1×d.)	Lopinawir/rytonawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir nasilić związane z nim działania niepożądane, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir/rytonawir/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Dydanozyna/tenofowir dizoproksyl	Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny powoduje zwiększenie o 40-60% ogólnoustrojowej ekspozycji na dydanozynę.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz i dydanozyny (patrz punkt 4.4). Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano, przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400
Dydanozyna/emtrycytabina	Nie badano interakcji.	

		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 tenofowirem dizoproksylem wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.
Lamiwudyna/tenofowir dizoproksyl	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	Nie należy jednocześnie stosować lamiwudyny i produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz (patrz punkt 4.4).
Efawirenz/tenofowir dizoproksyl	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	Modyfikacja dawki efawirenu nie jest konieczna.
LEKI PRZECIWKAZAŻNE		
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV)		
Adefowir dipiwoksyl/tenofowir dizoproksyl	Adefowir dipiwoksyl: AUC: ↓ 11% (↓ 14 do ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 0) C_{min}: NO Tenofowir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 do ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 do ↑ 6) C_{min}: NO	Adefowiru dipiwoksylu nie należy podawać jednocześnie z produktem Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)		
Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1xd.) + atazanawir/rytonawir (300 mg 1xd./100 mg 1xd.) + emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1xd.) ¹	Ledipaswir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150) Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek.

	C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49) Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84) Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64) Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57)	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego razem z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować ostrożnie i często kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1xd.) + darunawir/rytonawir (800 mg 1xd./100 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1xd.)¹	Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63) Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego razem z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować ostrożnie i często kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1xd.) + efawirenz/emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (600 mg/200 mg/245 mg 1xd.)	Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24) Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować

	GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C _{max} : ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C _{min} : ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)	czynności nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1xd.) + emtrycytabina/rylpiwiryna/ tenofovir dizoproksyl (200 mg/25 mg/245 mg 1xd.)	Ledipaswir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rylpiwiryna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofovir może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofoviru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1xd.) + dolutegrawir (50 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofovir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1xd.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipaswir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegrawir: AUC: ↔	Modyfikacja dawki nie jest konieczna. Zwiększona ekspozycja na tenofovir może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofoviru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4).

	C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 do ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 do ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 do ↑ 126)	
Sofosbuvir/welpataswir (400 mg/100 mg 1xd.) + atazanawir/rytonawir (300 mg/100 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1xd.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 do ↑ 49) Welpataswir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 do ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 do ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 do ↑ 350) Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 do ↑ 61) Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 do ↑ 44) Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 do ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 do ↑ 48)	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuviru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego razem z sofosbuvirem/ welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie i często kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuvir/welpataswir (400 mg/100 mg 1xd.) + darunawir/rytonawir (800 mg/100 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1xd.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 do ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 do ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 do ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuviru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego razem z sofosbuvirem/ welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości

	Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 do ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 do ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 do ↑ 59)	farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie i często kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir/welpataswir (400 mg/100 mg 1xd.) + lopinawir/rytonawir (800 mg/200 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1xd.)	Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 do ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 do ↑ 85) Lopinawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 do ↑ 57) C_{min}: ↔	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego razem z sofosbuwirem/ welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie i często kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir/welpataswir (400 mg/100 mg 1xd.) + raltegrawir (400 mg 2xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1xd.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegrawir:	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 do ↑ 48) Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 do ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 do ↑ 79)	
Sofosbuvir/welpataswir (400 mg/100 mg 1xd.) + efawirenz/emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (600 mg/200 mg/245 mg 1xd.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Welpataswir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↑ 57% (↑ 64 do ↑ 48) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)	Po jednoczesnym podawaniu sofosbuviru/welpataswiru i efawirenu spodziewane jest zmniejszenie stężenia welpataswiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania sofosbuviru/welpataswiru i schematów leczenia obejmujących efawirenz.
Sofosbuvir/welpataswir (400 mg/100 mg 1xd.) + emtrycytabina/rylpiwiryna/tenofowir dizoproksyl (200 mg/25 mg/245 mg 1xd.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

	C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)	
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg 1xd.)³ + darunawir (800 mg 1xd.) + rytonawir (100 mg 1xd.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/300 mg 1xd.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ND GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ND Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Rytonawir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru/ woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilić działania niepożądane tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa tenofowiru dizoproksylu stosowanego jednocześnie z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie i często kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir (400 mg 1xd.) + efawirenz/emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl (600 mg/200 mg/245 mg 1xd.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10) GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

	Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔	
Rybawiryna/tenofowir dizoproksyl	Rybawiryna: AUC: ↑ 26% (↑ 20 do ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 do ↑ 1) C _{min} : NO	Modyfikacja dawki rybawiryny nie jest konieczna.
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi opryszczki		
Famcyklowir/emtrycytabina	Famcyklowir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 do ↑ 11) C _{min} : NO Emtrycytabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 do ↑ 1) C _{min} : NO	Modyfikacja dawki famcyklowiru nie jest konieczna.
Leki przeciwprątkowe		
Ryfampicyna/tenofowir dizoproksyl	Tenofowir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 do ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 do ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 do ↓ 9)	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat/etynyloestradiol/tenofowir dizoproksyl	Norgestymat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 do ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 do ↑ 24) C _{min} : NO Etynyloestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 do ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 do ↑ 6)	Modyfikacja dawki norgestymatu i etynyloestradiolu nie jest konieczna.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Takrolimus/tenofowir dizoproksyl/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	Modyfikacja dawki takrolimusu nie jest konieczna.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon/tenofowir dizoproksyl	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 do ↑ 14) C _{min} : NO	Modyfikacja dawki metadonu nie jest konieczna.

NO = nie obliczono

¹ Dane uzyskane podczas jednoczesnego stosowania z ledipaswirem/sofosbuiwirem. Podobne wyniki uzyskano podczas podawania naprzemiennego (w odstępie 12 godzin).

² Główny metabolit sofosbuiwiru we krwi.

³ Badanie przeprowadzono z zastosowaniem dodatkowej dawki 100 mg woksylaprewiru, aby uzyskać ekspozycje na woksylaprewir oczekiwane u pacjentów z zakażeniem HIV.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Duża liczba danych uzyskanych od kobiet w ciąży (ponad 1000 przypadków) nie wskazuje, aby emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl wywoływał wady rozwojowe lub działał szkodliwie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu obu substancji czynnych produktu leczniczego na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Można rozważyć stosowanie produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz w okresie ciąży, jeśli jest to konieczne.

Karmienie piersią

Wykazano, że emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka kobiecego. Brak wystarczających informacji dotyczących działania emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków lub niemowląt. Dlatego produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Z zasady zaleca się, aby w celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlę kobiety zakażone HIV w żadnym razie nie karmiły piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują szkodliwego wpływu emtrycytabiny lub tenofowiru dizoproksylu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem notowano występowanie zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zakażenie HIV-1

W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym u osób dorosłych (GS-01-934, patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które mogą być lub prawdopodobnie są związane z emtrycytabiną i (lub) tenofowirem dizoproksylem, były nudności (12%) i biegunka (7%). Profil bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w tym badaniu był zgodny z poprzednimi doświadczeniami z tymi lekami, gdy każdy z nich podawano z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Profilaktyka przedekspozycyjna

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane o co najmniej możliwym związku z leczeniem emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu, zgłaszane podczas badania klinicznego i po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów zakażonych HIV-1, wymieniono w tabeli 3 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości określono jako: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) lub rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

Tabela 3 Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z poszczególnymi składnikami produktu złożonego zawierającego emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl, odnotowanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Częstość	Emtrycytabina	Tenofowir dizoproksyl
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
Często	neutropenia	
Niezbyt często	niedokrwistość ²	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
Często	reakcja alergiczna	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		
Bardzo często		hipofosfatemia ¹
Często	hiperglikemia, hipertriglicerydemia	
Niezbyt często		hipokaliemia ¹
Rzadko		kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często	bezsenność, nietypowe sny	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy
Często	zawroty głowy	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często	biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
Często	zwiększona aktywność amylazy (w tym amylazy trzustkowej), zwiększenie aktywności lipazy w surowicy, wymioty, ból brzucha, niestrawność	ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
Niezbyt często		zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Często	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), hiperbilirubinemia	zwiększona aktywność aminotransferaz
Rzadko		stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		
Bardzo często		wysypka
Często	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) ²	
Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy ³	
Rzadko		obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		
Bardzo często	zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Niezbyt często		rabdomioliza ¹ , osłabienie mięśni ¹
Rzadko		osteomalacja (objawiająca się bólem kości i niekiedy przyczyniająca się do złamań) ^{1,3} , miopatia ¹

<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		
Niezbyt często		zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego)
Rzadko		niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ³ , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Bardzo często		osłabienie
Często	ból, osłabienie	

¹ To działanie niepożądane może wystąpić w następstwie zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. U pacjentów bez tych zaburzeń nie uważa się go za związane przyczynowo ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu.

² Podczas stosowania emtrycytabiny u dzieci i młodzieży niedokrwistość notowano często, a przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) bardzo często.

³ To działanie niepożądane zostało odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu, ale nie było ono obserwowane, gdy emtrycytabinę stosowano w ramach randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych u dorosłych lub badań klinicznych u dzieci i młodzieży z zakażeniem HIV ani podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych lub w programie rozszerzonego dostępu do tego leku. Kategorię częstości określono na podstawie obliczeń statystycznych w odniesieniu do łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycytabinę w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n=1563) lub tenofowir dizoproksyl w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n=7319).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl mogą spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu stosowania tenofowiru dizoproksylu zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów z zakażeniem HIV-1 klirens kreatyniny pozostał zmniejszony mimo odstawienia tenofowiru dizoproksylu. Prawdopodobieństwo niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu jest większe u pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności nerek (takich jak pacjenci z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub pacjenci jednocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym), patrz punkt 4.4.

Kwasica mleczanowa

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występującej podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. 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 tenofowirem dizoproksylem, w tym zgon.

Interakcja z dydanozyną

Nie zaleca się jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny, ponieważ powoduje to 40-60% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na dydanozynę, co może zwiększać ryzyko związanych z dydanozyną działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki i kwasicy mleczanowej, niekiedy zakończone zgonem.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów

i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania CART może wystąpić reakcja zapalna lub mogą wystąpić niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano też choroby autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą pojawić się 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. Ich częstość występowania 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), w ramach których nieleczonym wcześniej (n=123) oraz leczonym wcześniej (n=46) pacjentom w wieku od 4 miesięcy do 18 lat z zakażeniem HIV podawano emtrycytabinę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Poza działaniami niepożądanymi, które notowano u dorosłych, niedokrwistość (9,5%) i zmiany zabarwienia skóry (31,8%) występowały częściej w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (patrz „Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych”).

Ocena działań niepożądanych tenofowiru dizoproksylu opiera się na dwóch randomizowanych badaniach (GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) u 184 pacjentów zakażonych HIV-1 (w wieku od 2 do <18 lat), którzy przez 48 tygodni otrzymywali tenofowir dizoproksyl (n=93) lub placebo albo lek porównawczy (n=91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane odnotowane u dzieci i młodzieży otrzymujących tenofowir dizoproksyl były spójne z działaniami obserwowanymi w badaniach klinicznych dotyczących tenofowiru dizoproksylu u dorosłych (patrz „Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych” i punkt 5.1).

U dzieci i młodzieży zgłaszano zmniejszenie BMD. U młodzieży z zakażeniem HIV-1 (w wieku od 12 do <18 lat) wartości Z-score BMD u osób otrzymujących tenofowir dizoproksyl były mniejsze niż u osób otrzymujących placebo. U dzieci zakażonych HIV-1 (w wieku od 2 do 15 lat) wartości Z-score BMD obserwowane u pacjentów, u których leczenie zmieniono na tenofowir dizoproksyl były mniejsze niż u osób, które nadal otrzymywały schemat leczenia obejmujący stawudynę lub zydowudynę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W ramach badania GS-US-104-0352, 89 pacjentów z zakażeniem HIV-1 z grupy dzieci i młodzieży z medianą wieku 7 lat (zakres od 2 do 15 lat) otrzymywało tenofowir dizoproksyl przez średnio (mediana) 331 tygodni. Ośmiu z 89 pacjentów (9,0%) przerwało przyjmowanie badanego leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych dotyczących nerek. Z 5 pacjentów (5,6%), u których wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalikula bliższego nerki, 4 przerwało leczenie tenofowirem dizoproksylem. U siedmiu pacjentów wartość GFR (przesączanie kłębuszkowe) wynosiła od 70 do 90 ml/min/1,73 m² pc. U 3 spośród tych pacjentów nastąpiło klinicznie istotne zmniejszenie szacowanej wartości GFR w czasie leczenia, która poprawiła się po odstawieniu tenofowiru dizoproksylu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ tenofowir dizoproksyl może działać szkodliwie na nerki, zaleca się ściśle kontrolowanie czynności nerek u każdego dorosłego pacjenta z zaburzeniami czynności nerek otrzymującego produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek (patrz

punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV/HBV lub HCV

W badaniu GS-01-934 profil działań niepożądanych emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u ograniczonej liczby zakażonych HIV pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HBV (n=13) lub HCV (n=26) był podobny do tego, jaki obserwowano u pacjentów zakażonych HIV bez współistniejących zakażeń. Jednak, jak należało się spodziewać w tej populacji pacjentów, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT występowało częściej niż w ogólnej populacji z zakażeniem HIV.

Zaostrzenie zapalenia wątroby po zaprzestaniu leczenia

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy zatrucia (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające.

Do 30% dawki emtrycytabiny i około 10% dawki tenofowiru można usunąć metodą hemodializy. Nie wiadomo, czy emtrycytabinę lub tenofowir można usunąć metodą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; kombinacje leków przeciwwirusowych stosowanych w zakażeniach HIV.

Kod ATC: J05AR03

Mechanizm działania

Emtrycytabina jest nukleozydowym analogiem cytydyny. Tenofowir dizoproksyl przekształcany jest w warunkach *in vivo* 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 z wytworzeniem odpowiednio trifosforanu emtrycytabiny i difosforanu tenofowiru. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno emtrycytabina, jak i tenofowir mogą ulegać pełnej fosforylacji, gdy znajdują się równocześnie w komórkach. Trifosforan emtrycytabiny i difosforan tenofowiru hamują kompetycyjnie aktywność odwrotnej transkryptazy HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Zarówno trifosforan emtrycytabiny, jak i difosforan tenofowiru są słabymi inhibitorami występujących u ssaków polimeraz DNA, a w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie dowiedziono toksycznego wpływu na mitochondria.

Działanie przeciwwirusowe w warunkach *in vitro*

W warunkach *in vitro* obserwowano synergistyczne działanie przeciwwirusowe emtrycytabiny z tenofowirem. 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 z zakażeniem HIV-1 obserwowano oporność na emtrycytabinę w wyniku rozwoju mutacji M184V/I lub oporności na tenofowir na skutek mutacji K65R. Wirusy odporne na emtrycytabinę z mutacją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Mutacja K65R może być również wyselekcjonowana przez abakawir lub dydanozynę i jest ona przyczyną obniżonej wrażliwości na te leki oraz na lamiwudynę, emtrycytabinę i tenofowir. Należy unikać stosowania tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R. Ponadto wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycytabinę, lamiwudynę i tenofowir. Wykazano, że HIV-1 z 3 lub więcej mutacjami związanymi z analogami tymidyny (ang. thymidine-analogue associated mutations, TAM), w tym mutacjami odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, ma zmniejszoną wrażliwość na tenofowir dizoproksyl.

Leczenie HIV-1 in vivo

W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo przeprowadzono genotypowanie na szczepach HIV-1 wyizolowanych z osocza wszystkich pacjentów z potwierdzonym mianem RNA HIV >400 kopii/ml w 48., 96. lub 144. tygodniu, lub w czasie wczesnego odstawienia badanego leku.

Od 144. tygodnia:

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

In vivo — profilaktyka przedekspozycyjna:

Próbki osocza z 2 badań klinicznych (iPrEx i Partners PrEP) z udziałem osób niezakażonych HIV-1 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 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 spośród 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 z tenofowirem dizoproksylem oraz u 1 z 8 uczestników w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu 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 spośród 14 uczestników, u których stwierdzono ostre zakażenie HIV w czasie włączenia do badania, mutację K65R w genie HIV wykryto u 1 z 5 badanych w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksyl w dawce 245 mg, a mutację M184V (związaną z opornością na emtrycytabinę) w genie HIV wykryto u 1 z 3 uczestników w grupie otrzymującej emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem.

Dane kliniczne

Leczenie zakażenia HIV-1

W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo dorośli pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycyabinę, tenofowir dizoproksyl i efawirenz (n=255) lub połączenie lamiwudyny i zydowudyny w ustalonej dawce podawane dwa razy na dobę z efawirenzem raz na dobę (n=254). Pacjenci z grupy emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl otrzymywali oba leki i efawirenz w tygodniach od 96. do 144. Wyjściowo mediana stężenia RNA HIV-1 w osoczu (5,02 i 5,00 log₁₀ kopii/ml) i liczby komórek CD4 (233 oraz 241 komórek/mm³) była w randomizowanych grupach podobna. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w tym badaniu 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 z wartościami początkowymi.

Dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego po 48 tygodniach pokazały, że połączenie emtrycytabiny, tenofowiru dizoproksylu i efawirenz działało przeciwwirusowo skuteczniej niż połączenie lamiwudyny i zydowudyny w ustalonej dawce z efawirenzem, jak pokazano w tabeli 4. Tabela 4 zawiera też dane dotyczące drugorzędnego punktu końcowego po 144 tygodniach.

Tabela 4 Dane z badania GS-01-934 dotyczące skuteczności po 48 i 144 tygodniach, w którym dotychczas nieleczonym przeciwretrowirusowo pacjentom zakażonym HIV-1 podawano emtrycyabinę, tenofowir dizoproksyl i efawirenz

	GS-01-934 Leczenie przez 48 tygodni		GS-01-934 Leczenie przez 144 tygodnie	
	Emtrycytabina+ tenofowir dizoproksyl+ efawirenz	Lamiwudyna+ zydowudyna+ efawirenz	Emtrycytabina+ tenofowir dizoproksyl+ efawirenz*	Lamiwudyna+ zydowudyna+ efawirenz
HIV-1 RNA <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%)	
HIV-1 RNA <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 (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 otrzymującym emtrycyabinę, tenofowir dizoproksyl i efawirenz podawano złożony produkt leczniczy zawierający emtrycyabinę z tenofowirem dizoproksylem oraz efawirenzem od 96. do 144. tygodnia.

** Wartość p oparta na teście Cochran-Mantel-Haenszela stratyfikowanym dla wartości początkowej liczby komórek CD4.

^a Test Van Elterena

TLOVR=ang. Time to Loss of Virologic Response=czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej

W ramach randomizowanego badania klinicznego (M02-418) 190 dorosłych, dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo osobom podawano raz na dobę emtrycyabinę i tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem, podawanymi raz lub dwa razy na dobę. W 48. tygodniu miano RNA HIV-1 <50 kopii/ml wykazano u 70% pacjentów otrzymujących lopinawir z rytonawirem raz na dobę i u 64% pacjentów, którym podawano lopinawir i rytonawir dwa razy na dobę. Średnie zmiany liczby komórek CD4 wobec wartości początkowych wyniosły odpowiednio +185 komórek/mm³ i +196 komórek/mm³.

Ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów jednocześnie zakażonych HIV i HBV sugeruje, że leczenie emtrycyabiną lub tenofowirem dizoproksylem w ramach skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w celu kontrolowania zakażenia HIV powoduje zmniejszenie miana DNA HBV (odpowiednio o 3 log₁₀ lub o 4 do 5 log₁₀), patrz punkt 4.4.

Profilaktyka przedekspozycyjna

W badaniu iPrEx (CO-US-104-0288) oceniano emtrycyabinę z tenofowirem dizoproksylem lub placebo u 2499 mężczyzn niezakażonych HIV (lub kobiet transpłciowych) utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami i należących do grupy wysokiego ryzyka zakażenia HIV. Dalsza obserwacja trwała 4237 osobo-lat. Charakterystykę początkową przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5 Populacja uczestników badania CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n=1248)	Emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl (n=1251)
Wiek (lata), średnia (OD)	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 (OD)	18 (43)	18 (35)
URAI w ciągu ostatnich 12 tygodni, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI z partnerem o statusie HIV+ (lub statusie nieznanym) w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Udział w seksie transakcyjnym w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	510 (41)	517 (41)
Liczba partnerów z potwierdzonym statusem HIV+ w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreaktywność w kierunku kiły, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej typu 2 w surowicy, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Dodatni wynik badania 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 serokonwersji HIV ogółem oraz w podgrupie, która zgłaszała uprawianie seksu analnego bez zabezpieczenia (URAI). Skuteczność ściśle korelowała z przestrzeganiem zaleceń, co oceniano na podstawie stężenia leku w osoczu lub wewnątrzkomórkowego w badaniu kliniczno-kontrolnym (tabela 7).

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

	Placebo	Emtrycytabina/	Wartość P^{a, b}
--	----------------	-----------------------	---------------------------------

		tenofowir dizoprosyl	
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 między podgrupami (URAI, brak URAI) nie ma różnicy w skuteczności.

b Zmniejszenie ryzyka względnego obliczone dla mITT na podstawie incydentalnej serokonwersji, czyli występującej po okresie początkowym do czasu pierwszej wizyty po leczeniu (po około 1 miesiącu od ostatniego wydania badanego leku).

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

Kohorta	Wykrycie leku	Niewykrycie 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 od okresu leczenia z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby przez trwający 8 tygodni okres obserwacji. Jedynie próbki od uczestników przydzielonych losowo do grupy otrzymującej emtrycyabinę z tenofowirem dizoprosylem oceniano pod kątem wykrywalnego stężenia tenofowiru dizoprosylu-DP w osoczu lub wewnątrzkomórkowego.

W badaniu klinicznym Partners PrEP (CO-US-104-0380) oceniano emtrycyabinę z tenofowirem dizoprosylem, tenofowir dizoprosyl w dawce 245 mg lub placebo u 4758 osób niezakażonych HIV z Kenii lub Ugandy w parach heteroseksualnych o niezgodnym statusie serologicznym. Dalsza obserwacja uczestników trwała 7830 osobo-lat. Początkowe parametry przedstawiono w tabeli 8.

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

	Placebo (n=1584)	Tenofowir dizoprosyl 245 mg (n=1584)	Emtrycytabina/tenofowir dizoprosyl (n=1579)
Wiek (lata), mediana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Płeć, N (%)			
Męska	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Żeńska	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Kluczowa charakterystyka pary, N (%) lub mediana (Q1, Q3)			
Małżeństwo z uczestnikiem badania	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Lata zamieszkania z uczestnikiem badania	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 serokonwersji HIV. Wskaźnik serokonwersji HIV-1 podczas ekspozycji na emtrycyabinę z tenofowirem dizoprosylem wyniósł 0,24/100 osobo-lat u mężczyzn i 0,95/100 osobo-lat u kobiet. Skuteczność ściśle korelowała z przestrzeganiem zaleceń, co oceniono na podstawie stężenia leku w osoczu lub wewnątrzkomórkowego i była większa 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	Tenofowir dizoprosyl 245 mg	Emtrycytabina/ tenofowir dizoprosyl
Serokonwersje / N ^a	52/ 1578	17/ 1579	13/ 1576
Częstość 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 próbek z wykrytym tenofowirem/całkowita liczba próbek (%)		Oszacowanie ryzyka dla ochrony przed HIV-1: wykrycie <i>versus</i> niewykrycie tenofowiru	
	Przypadek	Kohorta	Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	wartość p
Grupa FTC/tenofowiru dizoprosylu ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Grupa tenofowiru dizoprosylu ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	<0,001
Podbadanie dotyczące przestrzegania zaleceń	Uczestnicy podbadania ^b		Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	wartość p
	Placebo	Tenofowir dizoprosyl 245 mg + emtrycytabina/tenofowir dizoprosyl		
Serokonwersje / N ^b	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	<0,001

^a „Przypadek” = osoba po serokonwersji HIV; „Kohorta” = 100 losowo wybranych osób z każdej grupy: otrzymującej tenofowir dizoprosyl w dawce 245 mg i produkt złożony zawierający emtrycytabinę z tenofowirem dizoprosylem. Wykrywalne stężenie tenofowiru w osoczu oceniano tylko w próbkach pobranych w grupie przypadków lub kohorty od uczestników poddanych randomizacji do grupy otrzymującej tenofowir dizoprosyl w dawce 245 mg lub emtrycytabinę z tenofowirem dizoprosylem.

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Leczenie zakażenia HIV-1 u dzieci i młodzieży

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu u dzieci i młodzieży z zakażeniem HIV-1.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu ustalono na podstawie badań z zastosowaniem emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu podawanych jako pojedyncze leki.

Badania z zastosowaniem emtrycytabiny

W grupie niemowląt i dzieci w wieku powyżej 4 miesięcy u większości pacjentów otrzymujących emtrycyabinę uzyskano lub utrzymano całkowitą supresję RNA HIV-1 w osoczu w trakcie 48 tygodni (u 89% uzyskano ≤ 400 kopii/ml, a u 77% uzyskano ≤ 50 kopii/ml).

Badania z zastosowaniem tenofowiru dizoprosylu

W badaniu GS-US-104-0321, 87 leczonych wcześniej pacjentów z zakażeniem HIV-1 w wieku od 12 do <18 lat otrzymywało przez 48 tygodni tenofowir dizoprosyl ($n=45$) lub placebo ($n=42$) w skojarzeniu z optymalnym schematem podstawowym (ang. optimised background regimen, OBR). Ze względu na ograniczenia badania, nie wykazano korzyści ze stosowania tenofowiru dizoprosylu względem placebo na podstawie wartości RNA HIV-1 w osoczu w 24. tygodniu. Jednak na podstawie ekstrapolacji danych od osób dorosłych oraz porównawczych danych farmakokinetycznych oczekuje się wystąpienia korzyści u młodzieży (patrz punkt 5.2).

U pacjentów, którzy otrzymywali tenofowir dizoprosyl lub placebo, średni wynik Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego miał wartość odpowiednio -1,004 i -0,809, a średni wynik Z-score BMD dla całego ciała odpowiednio -0,866 i -0,584 wobec wartości początkowych. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy badania z podwójnie ślepą próbą) 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 otrzymującej tenofowir dizoprosyl lub placebo. Średni wskaźnik poprawy BMD po zastosowaniu tenofowiru dizoprosylu był mniejszy niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu u sześciorga nastolatków w grupie tenofowiru dizoprosylu i u jednego nastolatka z grupy placebo stwierdzono znaczne zmniejszenie BMD dla kręgosłupa lędźwiowego (zdefiniowane jako utrata wynosząca $>4\%$). Wśród 28 pacjentów otrzymujących przez 96 tygodni tenofowir dizoprosyl 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 leczonych wcześniej pacjentów w wieku od 2 do <12 lat ze stabilną supresją wirusologiczną, którzy otrzymywali leczenie obejmujące stawudynę lub zydowudynę, przydzielono losowo do grupy, w której stawudynę lub zydowudynę zastąpiono tenofowirem dizoprosylem ($n=48$), albo do grupy kontynuującej początkowe leczenie ($n=49$) przez 48 tygodni. W 48. tygodniu u 83% pacjentów z grupy tenofowiru dizoprosylu i u 92% pacjentów z grupy stawudyny lub zydowudyny stwierdzono stężenie RNA HIV-1 <400 kopii/ml. Na różnicę odsetka pacjentów z wartością <400 kopii/ml w 48. tygodniu wpłynęła przede wszystkim większa liczba pacjentów, którzy przerwali badanie z grupy otrzymującej tenofowir dizoprosyl. Po wykluczeniu brakujących danych w 48. tygodniu, u 91% pacjentów w grupie tenofowiru dizoprosylu i u 94% pacjentów w grupie stawudyny lub zydowudyny stwierdzono stężenie RNA HIV-1 wynoszące <400 kopii/ml.

U dzieci i młodzieży zgłaszano zmniejszenie BMD. U pacjentów otrzymujących tenofowir dizoprosyl albo stawudynę lub zydowudynę 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 otrzymującej tenofowir dizoprosyl i grupy otrzymującej stawudynę lub zydowudynę. Średni odsetek poprawy dla kości kręgosłupa lędźwiowego w 48. tygodniu był podobny w grupie tenofowiru dizoprosylu oraz w grupie stawudyny lub zydowudyny. Całkowity przyrost masy kostnej był mniejszy w grupie tenofowiru dizoprosylu w porównaniu z grupą stawudyny lub zydowudyny. U jednego uczestnika otrzymującego tenofowir dizoprosyl zaobserwowano znaczną ($>4\%$) utratę BMD w kręgosłupie lędźwiowym w 48. tygodniu, ale nie stwierdzono tego u żadnego pacjenta 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 pacjentów, którzy przez 96 tygodni otrzymywali tenofowir dizoprosyl. Wyniki Z-score BMD nie były korygowane wobec wzrostu i masy ciała.

W badaniu GS-US-104-0352, 8 z 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) otrzymujących tenofowir dizoprosyl przerwało przyjmowanie badanego leku z powodu działań niepożądanych

dotyczących nerek. Z 5 pacjentów (5,6%), u których wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki, 4 przerwało leczenie tenofowirem dizoproksylem (mediana czasu ekspozycji na tenofowir dizoproksyl wyniosła 331 tygodni).

Oczekuje się, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem w profilaktyce przedekspozycyjnej u nastolatków, którzy przestrzegają zaleconego dawkowania dobowego, będą podobne do obserwowanych u dorosłych przestrzegających w porównywalnym stopniu zaleconego schematu dawkowania. Nieznany jest wpływ na nerki i kości długotrwałego stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem w profilaktyce przedekspozycyjnej u młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biorównoważność emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem w jednej tabletkie powlekanej z 200 mg emtrycytabiny w jednej kapsułce twardej i 245 mg tenofowiru dizoproksylu w jednej tabletkie powlekanej ustalono po podaniu na czczo pojedynczej dawki zdrowym osobom. Po podaniu doustnym emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem osobom zdrowym, emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl zostają szybko wchłonięte, a tenofowir dizoproksyl ulega przemianie do tenofowiru. Maksymalne stężenia emtrycytabiny i tenofowiru w surowicy obserwuje się w ciągu 0,5 do 3 godzin po podaniu na czczo. Podanie emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem z posiłkiem powodowało opóźnienie o około trzy kwadransy wystąpienia maksymalnych stężeń tenofowiru, a podanie leku z bogatym w tłuszcz lub lekkim posiłkiem powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max} tenofowiru o odpowiednio około 35% i 15%, w porównaniu z podaniem na czczo. W celu zoptymalizowania wchłaniania tenofowiru zaleca się przyjmowanie produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Sandoz najlepiej z posiłkiem.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny i tenofowiru wyniosła odpowiednio około 1,4 l/kg i 800 ml/kg. Po doustnym podaniu emtrycytabiny lub tenofowiru dizoproksylu obie substancje czynne przenikają do większości tkanek. W warunkach *in vitro* wiązanie emtrycytabiny z białkami osocza wynosi <4% i jest niezależne od stężenia w zakresie 0,02 do 200 µg/ml. W warunkach *in vitro* wiązanie tenofowiru z białkami osocza lub surowicy wynosił mniej niż 0,7% i 7,2%, w zakresie stężeń tenofowiru odpowiednio od 0,01 do 25 µg/ml.

Metabolizm

Emtrycytabina podlega ograniczonemu metabolizmowi. Obejmuje on utlenienie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) i sprzęganie z kwasem glukuronowym prowadzące do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). W badaniach *in vitro* ustalono, że ani tenofowir dizoproksyl, ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów układu CYP450. Ani emtrycytabina, ani tenofowir nie hamował *in vitro* metabolizmu leków z udziałem któregośkolwiek z głównych izoenzymów CYP450 uczestniczących w metabolizmie leków u ludzi. Również emtrycytabina nie hamuje aktywności transferazy urydyno-5'-difosfoglukuronylowej, enzymu katalizującego glukuronidację.

Wydalenie

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki, a pełną dawkę wykrywa się w moczu (około 86%) i w kale (około 14%). Trzyście procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres półtrwania emtrycytabiny w fazie eliminacji wynosi około 10 godzin.

Tenofowir jest wydalany głównie przez nerki zarówno w procesie przesączania, jak i czynnego transportu kanalikowego. Po podaniu dożylnym około 70-80% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej w moczu. Pozorny klirens tenofowiru wynosi około 307 ml/min. Klirens nerkowy szacuje się na około 210 ml/min, co przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, że czynne wydzielanie kanalikowe stanowi ważną składową eliminacji tenofowiru. Końcowy okres półtrwania tenofowiru po podaniu doustnym wynosi około 12 do 18 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki emtrycytabiny lub tenofowiru (podawanego jako tenofowir dizoproksyl) u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Płeć

Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru u kobiet i mężczyzn jest podobna.

Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic parametrów farmakokinetycznych emtrycytabiny zależnych od rasy. Nie przeprowadzono szczególnych badań farmakokinetyki tenofowiru (podawanego jako tenofowir dizoproksyl) w różnych grupach etnicznych.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniono u 8 nastoletnich (w wieku od 12 do <18 lat) pacjentów z zakażeniem HIV-1, o masie ciała ≥ 35 kg i u 23 dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 2 do <12 lat. Ekspozycja na tenofowir u tych pacjentów otrzymujących doustne dawki dobowe tenofowiru dizoproksylu wynoszące 245 mg lub 6,5 mg/kg mc. (aż do maksymalnej dawki 245 mg) była podobna do ekspozycji u dorosłych otrzymujących raz na dobę tenofowir dizoproksyl w dawce dawki 245 mg. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki tenofowiru dizoproksylu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Farmakokinetyka emtrycytabiny u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 4 miesięcy do 18 lat) jest zasadniczo podobna do farmakokinetyki u dorosłych.

Na podstawie zbliżonych ekspozycji na emtrycytabinę i tenofowir u młodzieży i dorosłych z zakażeniem HIV-1 oraz zbliżonych ekspozycji na emtrycytabinę i tenofowir u dorosłych z zakażeniem i bez zakażenia HIV-1 oczekuje się, że farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru (podawanego jako tenofowir dizoproksyl) będzie podobna u młodzieży z zakażeniem HIV-1 i bez takiego zakażenia.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące emtrycytabiny i tenofowiru po jednoczesnym podaniu w postaci osobnych produktów leczniczych lub w postaci produktu złożonego, uzyskane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Parametry farmakokinetyczne zostały określone głównie po podaniu pojedynczych dawek emtrycytabiny (200 mg) lub tenofowiru dizoproksylu (245 mg) niezakażonym HIV osobom z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia. Stopień tych zaburzeń określono na podstawie początkowej wartości klirensu kreatyniny (Cl_{kr}): czynność prawidłowa: Cl_{kr} >80 ml/min; lekkie zaburzenia: Cl_{kr} = 50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenia: Cl_{kr} = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia: Cl_{kr} = 10-29 ml/min.

Średnia ekspozycja na emtrycytabinę (%CV), wynosząca u osób z prawidłową czynnością nerek 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, zwiększała się u osób odpowiednio z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek odpowiednio do 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ i 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnia ekspozycja na tenofowir (%CV) zwiększyła się z 2185 ng·h/ml (12%) u osób z CrCl >80 ml/min do 3064 ng·h/ml (30%), 6009 ng·h/ml (42%) i 15 985 ng·h/ml (45%) u osób z odpowiednio: lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Należy spodziewać się, że wydłużenie przerw między dawkami emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u zakażonych HIV-1 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek spowoduje osiągnięcie większych stężeń maksymalnych w osoczu i mniejszych wartości C_{min} niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) wymagających hemodializy, ekspozycja na lek między zabiegami hemodializy znacznie wzrastała: w ciągu 72 godzin do 53 ng·h/ml (19%) dla emtrycytabiny, a w ciągu 48 godzin do 42 857 ng·h/ml (29%) dla

tenofowiru.

Przeprowadzono małe badanie kliniczne w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, działania przeciwwirusowego i farmakokinetyki tenofowiru dizoproksylu w połączeniu z emtrycytabiną u zakażonych HIV pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W podgrupie pacjentów z wyjściowym klirensiem kreatyniny między 50 i 60 ml/min, otrzymujących dawkę raz na dobę, nastąpiło 2–4-krotne zwiększenie ekspozycji na tenofowir i pogorszenie czynności nerek.

Nie badano parametrów farmakokinetycznych emtrycytabiny i tenofowiru (podawanego jako tenofowir dizoproksyl) u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma danych, które umożliwiłyby określenie zaleceń dotyczących dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u niezakażonych HBV osób z niewydolnością wątroby różnego stopnia. Farmakokinetyka emtrycytabiny u osób zakażonych HBV była na ogół podobna do wykazanej u osób zdrowych i pacjentów zakażonych HIV.

Dorosłym pacjentom bez zakażenia HIV, ale z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, określonymi według klasyfikacji Childa-Pugha-Turcotte’a (CPT), podano pojedynczą dawkę 245 mg tenofowiru dizoproksylu. U osób z zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie zmieniła się zasadniczo, co wskazuje, że nie jest u nich konieczna modyfikacja dawki. Średnie wartości (%CV) C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 ng/ml (34,8%) i 2 050 ng·h/ml (50,8%) w porównaniu z 289 ng/ml (46,0%) i 2310 ng·h/ml (43,5%) u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a także z 305 ng/ml (24,8%) i 2740 ng·h/ml (44,0%) u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Emtrycytabina

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

Tenofowir dizoproksyl

Odnoszące się do tenofowiru dizoproksylu niekliniczne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki badań toksyczności po podaniu wielokrotnym na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych, mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kości oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne działanie na kości rozpoznano jako osteomalację (małpy) i zmniejszoną gęstość mineralną kości, BMD (szczury i psy). Toksyczne działanie na kości u młodych dorosłych szczurów i psów występowało przy ekspozycji ≥ 5 razy większej od ekspozycji u dzieci i młodzieży lub dorosłych pacjentów. Toksyczne działanie na kości występowało u młodocianych zakażonych małp, u których ekspozycja była bardzo duża po podaniu podskórnym (przekraczając co najmniej 40-krotnie ekspozycję u pacjentów). Wyniki uzyskane u szczurów i małp wskazywały, że istnieje związane z lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie, z możliwością wtórnego zmniejszenia BMD.

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

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

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików nie wykazały wpływu na kojarzenie zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodów. Jednak tenofowir dizoproksyl stosowany w dawkach toksycznych dla matki zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności około- i pourodzeniowej.

Skojarzenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu

Trwając miesiąc lub krócej badania genotoksyczności i toksyczności po podaniu wielokrotnym z zastosowaniem połączenia tych dwóch substancji czynnych nie wykazały nasilania się działania toksycznego w porównaniu z badaniami poszczególnych substancji czynnych leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna

Otoczka

Opadry II Blue 32K505035
Hypromeloza 15 mPas
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Indygotyna, lak (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 30 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Blister:

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
Wielkość opakowań: 10, 30, 60 i 90 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć w pojemniku, z wieczkiem z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 30, 60 (2x30) i 90 (3x30) 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 pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24032

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.06.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.09.2021 r.