

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksyl (co odpowiada 300 mg tenofowiru dizoproksylu fumaranu lub 136 mg tenofowiru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 0,76 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe lub białawe tabletki powlekane w zmodyfikowanym kształcie kapsułek, z wytłoczonym oznakowaniem „EM” po jednej stronie oraz „144” po drugiej stronie tabletki. Wymiary tabletki wynoszą około 19,20 mm x 9,70 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakażenia HIV-1:

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

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

Profilaktyka przedekspozycyjna

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

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

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

Jeżeli będzie konieczne przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki jednego ze składników produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed, dostępne są produkty lecznicze zawierające samą emtrycyabinę lub sam tenofowir disoproksyl do leczenia zakażenia HIV-1. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych tych leków.

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Dostosowanie dawki produktu leczniczego nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

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

Dorośli z zaburzeniami czynności nerek:

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed należy stosować tylko u osób z klirensiem kreatyniny <80 mL/min wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia. Patrz Tabela 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania u osób dorosłych z zaburzeniem czynności nerek

	Leczenie zakażenia HIV-1	Profilaktyka przedekspozycyjna
Łagodne zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 mL/min)	Ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem raz na dobę (patrz punkt 4.4).	Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem raz na dobę u osób niezakażonych HIV-1, z klirensem kreatyniny 60-80 mL/min. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u osób niezakażonych HIV-1, z klirensem kreatyniny < 60 ml/min, ponieważ produkt leczniczy nie był badany w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2).
Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30–49 mL/min)	Podawanie co 48 godzin jest zalecane na podstawie danych farmakokinetycznych wzorowanych na dawce pojedynczej dla emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów niezakażonych HIV, z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).	Nie zaleca się stosowania w tej populacji.
Ciężkie zaburzenie nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) i pacjenci poddawani hemodializie	Nie zaleca się, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych.	Nie zaleca się stosowania w tej populacji.

Dzieci i młodzież z zaburzeniem czynności nerek:

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

Zaburzenie czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2.).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed z pokarmem.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na orzeszki ziemne lub soję albo na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie w profilaktyce przedekspozycyjnej u osób z nieznanym lub dodatnim wynikiem na obecność wirusa HIV-1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci zakażeni szczepami HIV-1 zawierającymi mutacje

Nie należy stosować produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed u uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R (patrz punkt 5.1).

Podstawowa strategia zapobiegania zakażeniu HIV-1

Emtrycytabina z tenofowiru dizoproksylem nie zawsze skutecznie zapobiega zakażeniu HIV-1. Czas do pojawienia się ochrony po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed nie jest znany.

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

Ryzyko oporności w przypadku niewykrytego zakażenia HIV-1:

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u osób z potwierdzonym ujemnym wynikiem na obecność wirusa HIV (patrz punkt 4.3). Należy często i regularnie (np. co najmniej raz na 3 miesiące) powtarzać badania wykluczające zakażenie HIV metodą jednoczesnego oznaczania antygenów i przeciwciał w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed w profilaktyce przedekspozycyjnej.

Sam produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed nie stanowi pełnego schematu leczenia HIV-1, a u osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1 przyjmujących tylko produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed zaobserwowano rozwój opornych mutacji HIV-1.

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

Znaczenie przestrzegania zaleceń stosowania:

Skuteczność produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed w zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV-1 ściśle wiąże się z przestrzeganiem zaleceń, co wykazano na podstawie mierzalnego stężenia leku we krwi (patrz punkt 5.1). Należy w regularnych odstępach czasu informować osoby niezakażone HIV-1, aby ściśle przestrzegały zalecanego dobowego schematu dawkowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed.

Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci zakażeni HIV-1 z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C leczeni przeciwretrowirusowo są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby. W celu zapewnienia odpowiedniego leczenia zakażenia HIV u pacjentów 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 tenofowiru dizoproksylem w profilaktyce przedekspozycyjnej u pacjentów zakażonych HBV lub HCV.

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

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

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

Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z niewydolnością wątroby i nie jest u nich wymagana modyfikacja dawki. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Biorąc pod uwagę minimalny stopień metabolizmu produktu leczniczego przez wątrobę oraz drogę eliminacji emtrycytabiny przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z niewydolnością wątroby konieczne było dostosowanie dawki produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów zakażonych HIV-1 z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Wpływ na nerki i kości u osób dorosłych

Wpływ na nerki

Emtrycytabina i tenofowir są głównie eliminowane przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego i poprzez czynne wydzielanie kanalikowe. Podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu obserwowano niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemie i zaburzenia czynności kanalka bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego) (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności nerek

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

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

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

Patrz także punkt Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych poniżej.

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

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed, 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 kanalika bliższego nerki). Jeśli u pacjenta klirens kreatyniny zmniejszył się do <50 mL/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $<1,0$ mg/dL (0,32 mmol/L), należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

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

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek w profilaktyce przedekspozycyjnej

Skojarzenia emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem nie badano u osób niezakażonych HIV-1 z klirensiem kreatyniny <60 mL/min i dlatego nie jest ono zalecane do stosowania w tej populacji. Jeżeli u którejśkolwiek osoby otrzymującej skojarzenie emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem w profilaktyce przedekspozycyjnej stężenie fosforanów w surowicy wynosi $<1,5$ mg/dL (0,48 mmol/L) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszy się do <60 mL/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). Jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się do <60 mL/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszy się do $<1,0$ mg/dL (0,32 mmol/L), należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed. Przerwanie stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Wpływ na kości

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, objawiające się jako utrzymujący się lub nasilający się ból kości oraz niekiedy przyczyniające się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalików bliższych nerki, wywołanymi przez tenofowiru dizoproksyl (patrz punkt 4.8).

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

Leczenie zakażenia HIV-1

W randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych trwających do 144 tygodni z udziałem pacjentów zakażonych wirusem HIV lub HBV podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru obserwowano zmniejszenie gęstości minerału kostnego (ang. *bone mineral density*, BMD). Zmniejszenie BMD ogólnie uległo poprawie po przerwaniu leczenia.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości, związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, u pacjentów z osteoporozą lub złamaniami kości w wywiadzie należy rozważyć alternatywne schematy leczenia.

Profilaktyka przedekspozycyjna

W badaniach klinicznych z udziałem osób niezakażonych HIV-1 zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD. W badaniu z udziałem 498 mężczyzn średnia zmiana BMD od wartości początkowych do 24. tygodnia mieściła się w zakresie od -0,4% do -1,0% dla kości biodra, kręgosłupa, szyjki kości udowej i krętarza u mężczyzn, którzy przyjmowali emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem codziennie w ramach profilaktyki (n=247) w porównaniu z placebo (n=251).

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

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

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

Stan osób, u których stosowana jest emtrycytabina z tenofowiru dizoproksylem w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, powinien być ponownie oceniany na każdej wizycie w celu ustalenia, czy pozostają one w grupie wysokiego ryzyka zakażenia HIV-1.

W przypadku długotrwałego stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem należy rozważyć ryzyko zakażenia HIV-1 w porównaniu z potencjalnym wpływem leku na nerki i kości.

Wpływ na nerki

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

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) należy ocenić przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed w leczeniu HIV-1 lub w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej oraz należy monitorować w czasie jego stosowania, podobnie jak u osób dorosłych zakażonych HIV-1 (patrz wyżej).

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed, stężenie fosforanów w surowicy zostanie potwierdzone jako wynoszące <3,0 mg/dL (0,96 mmol/L), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki). W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości ze strony nerek, należy skonsultować się z lekarzem nefrologiem, aby rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir

disoproxil Tillomed. Przerwanie stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych i ryzyko wpływu toksycznego na nerki
Obowiązują te same zalecenia, co u osób dorosłych (patrz punkt Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych poniżej).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed u osób w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, a stosowanie należy przerwać u tych pacjentów, u których w czasie stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed rozwiną się zaburzenia czynności nerek.

Wpływ na kości

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

W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży w trakcie stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów zakażonych HIV-1 przyjmujących produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed lub u których stosowana jest inna terapia przeciwtretowirusowa mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego też ich stan powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Martwica kości

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

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Należy unikać podawania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed jednocześnie z lekami o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z lekami o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień kontrolować czynność nerek.

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

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

Produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed nie należy przyjmować jednocześnie z innymi lekami zawierającymi emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl, tenofowiru alafenamid lub inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed nie należy przyjmować jednocześnie z adefowiru dipiwoksylem.

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

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

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

Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny

Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Leczenie obejmujące trzy nukleozydy

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u osób w wieku powyżej 65 lat. U osób w wieku powyżej 65 lat istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed u osób w podeszłym wieku.

Lecytyna sojowa

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed zawiera lecytynę sojową.

Jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję, nie wolno stosować produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed.

Sód

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powleką, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed zawiera emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru, dlatego każda z interakcji zidentyfikowanych dla tych substancji może dotyczyć produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed. Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

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

Nie zaleca się kojarzenia z następującymi lekami

Produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed nie należy przyjmować jednocześnie z innymi lekami zawierającymi emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl, tenofowiru alafenamid lub inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.4). Produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed nie należy przyjmować jednocześnie z adefowiru dipiwoksylem.

Dydanozyna: Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i Tabela 2).

Produkty lecznicze wydalone przez nerki: Ponieważ emtrycytabina i tenofowir są wydalone głównie przez nerki, jednoczesne podawanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed z lekami osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o aktywne wydzielanie kanalikowe (np. cydofowirem) może prowadzić do zwiększenia stężenia emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) jednocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

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

Inne interakcje

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

Tabela 2: Interakcje pomiędzy emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem albo poszczególnymi składnikami i innymi lekami

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
LEKI PRZECIWZAKAZNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Inhibitory proteazy		

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
Atazanawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Atazanawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Darunawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Darunawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lopinawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)	Lopinawir, rytonawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
Dydanozyna, tenofowiru dizoproksyl	Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed 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. Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z tenofowiru dizoproksylem wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lamiwudyna z tenofowiru dizoproksylem	Lamiwudyna: AUC: ↓ 3% (↓ 8 do ↑ 15) C_{max}: ↓ 24% (↓ 44 do ↓ 12) C_{min}: NO Tenofowir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 do ↑ 8) C_{max}: ↑ 102% (↓ 96 do ↑ 108) C_{min}: NO	Produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed nie należy podawać jednocześnie z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
Efawirenz z tenofowiru dizoproksylem	Efawirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 2) C _{min} : NO Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 do ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 do ↑ 22) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki efawirenu.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE		
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV)		
Adefowiru dipiwoksyl z tenofowiru dizoproksylem	Adefowiru dipiwoksyl: AUC: ↓ 11% (↓ 14 do ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 0) C _{min} : NO Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 do ↑ 6) C _{min} : NO	Produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed nie należy podawać jednocześnie z adefowiru dipiwoksylem (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)		

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) ¹	Ledipaswir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150) Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ 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)	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i ledipaswiru/sofosbuwiru, oraz atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i produktem leczniczym wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) ¹	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}: ↔	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i ledipaswiru/sofosbuwiru oraz darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
	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)	dizoproksylu podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i produktem leczniczym wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24) Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
	Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)	

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + dolutegrawir (50 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Nie jest wymagana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
	Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 do ↑ 71) C _{max} : ↑ 61% (↑ 51 do ↑ 72) C _{min} : ↑ 115% (↑ 105 do ↑ 126)	
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : 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} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55% (↑ 43 do ↑ 68) C _{min} : ↑ 39% (↑ 31 do ↑ 48)	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i produktem leczniczym wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 do ↓ 20) C _{max} : ↓ 38% (↓ 46 do ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
	Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 do ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ 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)	związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i produktem leczniczym wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	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}: ↔	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i produktem leczniczym wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
	Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% (↑ 27 do ↑ 57) C _{min} : ↔	
Sofosbuvir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + raltegrawir (400 mg 2 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Welpataswir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% (↓ 58 do ↑ 48) Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 45) C _{max} : ↑ 46% (↑ 39 do ↑ 54) C _{min} : ↑ 70% (↑ 61 do ↑ 79)	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuvir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67) GS-331007 ² : 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} : ↔	Jednoczesne podawanie sofosbuviru/welpataswiru oraz efawirenz może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Jednoczesne podawanie sofosbuviru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
	Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)	
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Welpataswir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46) C _{max} : ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55) C _{min} : ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg +100 mg 1 x d.) ³ + darunawir (800 mg 1 x d.) + rytonawir (100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ND GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ND Welpataswir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
	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%	podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i produktem leczniczym wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	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}: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C_{min}: ↔	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
Rybawiryna z tenofowiru dizoproksylem	Rybawiryna: AUC: ↑ 26% (↑ 20 do ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 do ↑ 1) C_{min}: NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki rybawiryny.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (200 mg emtrycytabiny + 245 mg tenofowiru dizoproksyl)
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi opryszczki		
Famcyklowir z emtrycytabiną	Famcyklowir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 do ↑ 11) C _{min} : NO Emtrycytabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 do ↑ 1) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki famcyklowiru.
Leki przeciwprątkowe		
Ryfampicyna z tenofowiru dizoproksylem	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 do ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 do ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 do ↓ 9)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat + Etynyloestradiol z tenofowiru dizoproksylem	Norgestymat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 do ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 do ↑ 24) C _{min} : NO Etynyloestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 do ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 do ↑ 6)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki norgestymatu + etynyloestradiolu.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Takrolimus z tenofowiru dizoproksylem + emtrycytabina	Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 do ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 do ↑ 9) C _{min} : NO Emtrycytabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 do ↓ 5) C _{min} : NO Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 27) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki takrolimusu.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon z tenofowiru dizoproksylem	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 do ↑ 14) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki metadonu.

NO = nie obliczono.

ND = nie dotyczy.

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

² Główny metabolit sofosbuviru w krwiobiegu.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Wykazano, że emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Nie ma wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego emtrycytabina z tenofowiru dizoprosylem nie powinna być stosowana w okresie karmienia piersią.

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

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu emtrycytabiny z tenofowiru dizoprosylem na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu emtrycytabiny ani tenofowiru dizoprosylu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zakażenie HIV-1: W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym z udziałem osób dorosłych (GS-01-934, patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które uważa się, że mają możliwy lub prawdopodobny związek z emtrycytabiną i (lub) tenofowiru dizoprosylem, były nudności (12%) i biegunka (7%).

W tym badaniu profil bezpieczeństwa emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu był zgodny z poprzednimi doświadczeniami z tymi produktami leczniczymi, gdy każdy z nich podawano z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy) z zastosowaniem połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu, zgłaszane podczas badań

klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów zakażonych HIV-1, zostały wymienione poniżej w tabeli 3, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Tabela 3: Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych związanych z emtrycytabiną i tenofowir dizoproksylem oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu

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

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

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

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

³ To działanie niepożądane zostało odnotowane podczas nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny z udziałem dorosłych ani w badaniach klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV, ani w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu do tenofowiru dizoproksylu. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycytabinę w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n = 1563) lub tenofowiru dizoproksyl w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7319).

Kwasica mleczanowa: Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej 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 tenofowiru dizoproksylem, w tym zgon.

Parametry metaboliczne: Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

Inne szczególne populacje

Osoby z zaburzeniem czynności nerek: Ponieważ tenofowiru dizoprosyl może wykazywać działanie nefrotoksyczne, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich pacjentów dorosłych z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Tillomed u osób w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament 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 przypadku przedawkowania, należy obserwować stan pacjenta w celu wykrycia objawów toksyczności (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

Oporność

In vitro: W warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 obserwowano oporność na emtrycytabinę ze względu na rozwój mutacji M184V/I lub na tenofowir w przypadku mutacji K65R.

Wirusy odporne na emtrycyabinę 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 produkty lecznicze oraz na lamiwudynę, emtrycyabinę 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, emtrycyabinę, lamiwudynę i tenofowir. HIV-1 wykazujący 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (ang. *thymidine-analogue associated mutations*, TAM), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazał zmniejszoną wrażliwość na tenofowiru dizoproksyl.

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

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

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

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

Dane kliniczne

Leczenie zakażenia HIV-1: W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo pacjenci dorośli zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycyabinę, tenofowiru dizoproksyl i efawirenz ($n = 255$) lub skojarzenie ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny podawane dwa razy na dobę i efawirenz raz na dobę ($n = 254$). Pacjentom w grupie leczonej emtrycyabiną i tenofowiru dizoproksylem podawano emtrycyabinę z tenofowiru dizoproksylem i efawirenz od 96. tygodnia do 144. tygodnia. Zrandomizowane grupy wykazywały w momencie początkowym podobną medianę stężenia RNA HIV-1 w osoczu (5,02 i 5,00 $\log_{10}$ kopii/mL) i liczby komórek CD4 (233 i 241 komórek/mm³). Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności dla niniejszego badania było osiągnięcie i utrzymanie potwierdzonych stężeń RNA HIV-1 <400 kopii/mL przez 48 tygodni. Drugorzędowe analizy skuteczności przez 144 tygodnie obejmowały stosunek pacjentów ze stężeniami RNA HIV-1 <400 lub <50 kopii/mL oraz zmianę liczby komórek CD4 w porównaniu do wartości początkowych.

Dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego po 48 tygodniach pokazały, że skojarzenie emtrycytabiny, tenofowiru dizoproksylu i efawirenu miało przewagę skuteczności działania przeciwwirusowego w porównaniu ze skojarzeniem ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny z efawirenzem, jak pokazano w tabeli 4. Dane drugorzędowego punktu końcowego po 144 tygodniach są również przedstawione w tabeli 4.

Tabela 4: Dane dotyczące skuteczności po 48 i 144 tygodniach na podstawie badania GS-01-934, w którym dotychczas nieleczonym przeciwwretrowirusowo pacjentom zakażonym HIV-1 podawano emtrycytabinę, tenofowiru 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 w stosunku do wartości początkowej (komórek/mm ³)	+190	+158	+312	+271
Wartość p	0,002 ^a		0,089 ^a	
Różnica (95% CI)	32 (9 do 55)		41 (4 do 79)	

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

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

a: test Van Elteren

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

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

Profilaktyka przedekspozycyjna: W badaniu iPrEx (CO-US-104-0288) oceniano emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem lub placebo u 2499 mężczyzn niezakażonych HIV (lub kobiet transpłciowych) mających kontakty seksualne z mężczyznami i należących do grupy wysokiego

ryzyka zakażenia HIV. Czas trwania dalszej obserwacji uczestników wyniósł 4237 osobo-lat. Charakterystykę początkową przedstawiono w tabeli 5.

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

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

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

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

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

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

^a Wartości p na podstawie testu logrank. Wartości p dla URAI odnoszą się do hipotezy zerowej, że pomiędzy podgrupami (URAI, brak URAI) nie ma różnicy w skuteczności.

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

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

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

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

W badaniu klinicznym Partners PrEP (CO-US-104-0380) oceniano emtrycyabinę z tenofowiru dizoproksylem, tenofowiru dizoproksyl w dawce 245 mg lub placebo u 4758 osób niezakażonych HIV na terenie Kenii lub Ugandy w parach heteroseksualnych o niezgodnym statusie serologicznym. Czas trwania dalszej obserwacji uczestników wyniósł 7 830 osobo-lat. Charakterystykę początkową przedstawiono w tabeli 8.

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

	Placebo (n = 1584)	Tenofowir dizoproksyl 245 mg (n = 1584)	Emtrycytabina + Tenofowir dizoproksyl (n = 1579)
Wiek (lata), mediana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kobiety	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Kluczowa charakterystyka pary, n (%) lub mediana (Q1, Q3)			
Małżeństwo z partnerem uczestniczącym w badaniu	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Lata zamieszkiwania z partnerem uczestniczącym w badaniu	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Lata znajomości niezgodnego statusu	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

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

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

	Placebo	Tenofowir dizoproksyl 245 mg	Emtrycytabina + Tenofowir dizoproksyl
Serokonwersje/n^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Częstość występowania na 100 osobo-lat (95% CI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	—	67% (44%; 81%)	75% (55%; 87%)

^a Zmniejszenie ryzyka względnego obliczone dla kohorty mITT na podstawie incydentalnej (po okresie początkowym) serokonwersji. Porównania grup badania otrzymujących czynny lek przeprowadzono w odniesieniu do placebo.

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

Obliczenie stężenia badanego leku	Liczba z próbek z wykrytym tenofowirem / całkowita liczba próbek (%)		Oszacowanie ryzyka dla ochrony HIV-1: Wykrycie tenofowiru względem braku wykrycia	
	Przypadek	Kohorta	Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	Wartość p
Grupa FTC/tenofowiru dizoproksylu ^a	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Grupa tenofowiru dizoproksylu ^a	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%, 95%)	<0,001
Podbadanie dotyczące przestrzegania zaleceń	Uczestnicy w podgrupie dotyczącej przestrzegania zaleceń ^b		Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	Wartość p
	Placebo	Tenofowiru dizoproksyl 245 mg + emtrycytabina z tenofowiru dizoproksylem		
Serokonwersje/n ^b	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%, 100%)	<0,001

^a „Przypadek” = osoba po serokonwersji HIV; „Kohorta” = 100 losowo wybranych uczestników z każdej grupy: otrzymującej tenofowiru dizoproksyl w dawce 245 mg lub emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem. Oceniano jedynie próbki pobrane z grupy przypadków lub kohorty od uczestników poddanych randomizacji do grupy otrzymującej tenofowiru dizoproksyl w dawce 245 mg lub emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem w kierunku wykrywalnego stężenia tenofowiru w osoczu.

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

Dzieci i młodzież

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

Leczenie zakażenia HIV-1 u dzieci i młodzieży

Nie przeprowadzono badań klinicznych z emtrycytabina z tenofowiru dizoproksylem z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylem oceniono na podstawie badań przeprowadzonych z emtrycytabina i tenofowiru dizoproksylem podawanymi jako pojedyncze składniki.

Badania z emtrycytabiną

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

Badania z tenofowiru dizoproksylem

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

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

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

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

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

Profilaktyka przedekspozycyjna u dzieci i młodzieży

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

5.1 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Pochodzenie etniczne

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

Dzieci i młodzież

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na emtrycytabinę (%CV) zwiększyło się z 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ do 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ i 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ u osób odpowiednio, z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek. W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na tenofowir (%CV) zwiększyło się z 2 185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ do 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ i 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ u osób odpowiednio, z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

5.2 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Emtrycytabina: Dotyczące emtrycytabiny dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana

Otoczka

Lecytyna sojowa (E 322)
Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany (E 1203)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Guma ksantan (E 415)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister

Tabletki powlekane w blistrze perforowanym jednodawkowym z folii Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 30 x 1 i 90 x 1 tabletek powlekanych.

Butelka

30 tabletek powlekanych w butelce z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, z zamknięciem PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28596

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.09.2024
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.02.2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY I TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.11.2024