

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord, 200 mg + 245 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (co odpowiada ilości tenofowiru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletką powlekana zawiera 215 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Niebieska tabletką powlekana o kształcie kapsułki, długości około 19,2 mm, szerokości 8,7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „H” na jednej stronie i „E29” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakażenia HIV-1

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

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

Profilaktyka przedekspozycyjna (ang. pre-exposure prophylaxis)

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Dorośli z zaburzeniami czynności nerek:

Emtrycytabinę i tenofovir dizoproksyl 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 dorosłych z zaburzeniami czynności nerek

	Leczenie zakażenia HIV-1	Profilaktyka przedekspozycyjna
Lekkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min)	Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem emtrycytabiny i tenofoviru dizoproksylu raz na dobę (patrz punkt 4.4).	Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem emtrycytabiny i tenofoviru dizoproksylu raz na dobę u osób niezakażonych HIV-1, z klirensiem kreatyniny 60-80 ml/min. Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny i tenofoviru dizoproksylu u osób niezakażonych HIV-1, z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min, ponieważ nie był badany w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2)
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min)	Podawanie produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord co 48 godzin jest zalecane na podstawie danych farmakokinetycznych z modelowania pojedynczej dawki dla emtrycytabiny i tenofoviru dizoproksylu u	Produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord nie jest zalecany do stosowania w tej populacji.

	pacjentów niezakażonych HIV, z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (patrz punkt 4.4).	
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie	Produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord nie jest zalecany, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych.	Produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord nie jest zalecany do stosowania w tej populacji.

Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności nerek:

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

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

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord z pożywieniem.

Tabletki produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord można rozkruszyć i zawiesić w około 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego, po czym natychmiast zażyć.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Pacjenci zakażeni szczepami HIV-1 zawierającymi mutacje

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

Podstawowa strategia zapobiegania zakażeniu HIV-1

Produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord nie zawsze skutecznie zapobiega zakażeniu HIV-1. Czas do pojawienia się ochrony po rozpoczęciu stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord nie jest znany.

Produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord należy stosować w profilaktyce przedekspozycyjnej jako część ogólnej strategii zapobiegania zakażeniu HIV-1 obejmującej stosowanie innych środków

zapobiegających zakażeniu HIV-1 (takich jak: stałe i prawidłowe stosowanie prezerwatyw, znajomość statusu HIV-1, regularne badanie w celu wykrycia innych zakażeń przenoszonych drogą płciową).

Ryzyko oporności w przypadku niewykrytego zakażenia HIV-1:

Produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 u osób z potwierdzonym ujemnym statusem HIV (patrz punkt 4.3). Należy często i regularnie sprawdzać status HIV-ujemny pacjenta (np. co najmniej raz na 3 miesiące), stosując złożony test antygen/przeciwciało w trakcie przyjmowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord w profilaktyce przedekspozycyjnej.

Sam produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord nie stanowi pełnego schematu leczenia HIV-1, a u osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1 przyjmujących tylko produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord zaobserwowano mutacje HIV-1 niosące oporność.

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

Znaczenie przestrzegania zaleceń stosowania:

Skuteczność produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord w zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV-1 ściśle wiąże się ze stopniem przestrzegania zaleceń, co wykazano na podstawie mierzalnego stężenia leku we krwi (patrz punkt 5.1). Osoby niezakażone HIV-1 powinny być regularnie informowane, aby ściśle przestrzegały zalecanego dobowego schematu dawkowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord.

Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci zakażeni HIV-1 z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C leczeni przeciwwirusowo są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby. W celu zapewnienia odpowiedniego leczenia zakażenia HIV u pacjentów 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 uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące terapii zakażenia HIV.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord 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.

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

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

Choroba wątroby

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

U pacjentów zakażonych HIV-1 z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. U tych pacjentów w przypadku wystąpienia objawów nasilenia się choroby wątroby należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Działania na nerki i kości u dorosłych

Wpływ na nerki

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

Kontrolowanie czynności nerek

U wszystkich osób przed rozpoczęciem leczenia produktem Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord 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 z zakażeniem HIV-1:

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

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord 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 i 60 ml/min, otrzymujących tenofovir dizoproksyl w skojarzeniu z emtrycytabiną co 24 godziny, występowało 2–4-krotnie większe narażenie na tenofovir i pogarszająca się czynność nerek (patrz punkt 5.2). Z tego powodu w przypadku stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord 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 Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord z wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord 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:

Produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord nie badano u osób niezakażonych HIV-1 z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min i dlatego nie jest on zalecany do stosowania w tej populacji. Jeżeli u którejkolwiek osoby otrzymującej produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord 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 kanalikula bliższego nerki). Jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się do < 60 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord.

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

Wpływ na kości

Leczenie zakażenia HIV-1:

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

Dizoproksyl tenofowiru może również powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. *bone mineral density*). U pacjentów zakażonych HIV, podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano tenofovir dizoproksyl ze stawudyną, oba stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie wartości BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kości były znacząco większe w grupie przyjmującej tenofovir dizoproksyl. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było znacząco większe. Jednakże w tym badaniu po 144 tygodniach nie wystąpiło zwiększone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy.

Ogólnie, w kontekście zmian w obrębie kości związanych ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru oraz ograniczonych danych długoterminowych dotyczących wpływu dizoproksylu tenofowiru na zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamania, alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, narażonych na duże ryzyko złamań.

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

Profilaktyka przedekspozycyjna:

W badaniach klinicznych z udziałem osób niezakażonych HIV-1 zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD. W badaniu z udziałem 498 mężczyzn średnia zmiana BMD od wartości początkowych do 24. tygodnia mieściła się w zakresie od -0,4% do -1,0% dla kości biodra, kręgosłupa, głowy kości udowej i krętarza u mężczyzn, którzy przyjmowali emtrycyabinę i tenofovir dizoproksyl w dawce 200 mg + 245 mg codziennie w ramach profilaktyki (n=247) w porównaniu z placebo (n=251).

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

Nie ma pewności odnośnie długoterminowego wpływu dizoproksylu tenofoviru wpływu 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 Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord stosowanego w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej u niezakażonej młodzieży (patrz punkt 5.1). Ponadto, po odstawieniu dizoproksylu tenofoviru stosowanego w leczeniu HIV-1 lub produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord stosowanego w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, nie można całkowicie potwierdzić odwracalności ich toksycznego wpływu na nerki.

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

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

Wpływ na nerki

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

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) należy ocenić przed leczeniem HIV-1 lub w profilaktyce przedekspozycyjnej i kontrolować w trakcie leczenia, tak jak u dorosłych (patrz wyżej).

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord stwierdzone zostanie stężenie fosforanów w surowicy <3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). W razie podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowej czynności nerek należy skonsultować się z nefrologiem, aby rozważyć przerwanie stosowania Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord. Przerwanie stosowania Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie rozpoznano żadnej innej przyczyny.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych i ryzyko toksycznego działania na nerki
Obowiązują te same zalecenia, co u osób dorosłych (patrz niżej *Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych*).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord u osób poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać stosowania Emtricitabine +

Tenofovir disoproxil Accord u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, a stosowanie należy przerwać u tych pacjentów, u których w czasie stosowania Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord wystąpią zaburzenia czynności nerek.

Wpływ na kości

Stosowanie tenofowiru dizoproksylu może powodować zmniejszenie wskaźnika BMD. Wpływ zmian BMD wywołanych przez tenofowir dizoproksyl na długoterminowe zdrowie kości i przyszłe ryzyko złamań jest niepewny (patrz punkt 5.1).

W razie podejrzewania lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży w czasie stosowania Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

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

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów zakażonych HIV-1 przyjmujących produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord lub u których stosowana jest inna terapia przeciwretrowirusowa mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego też ich stan powinien pozostawać pod

ściłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Martwica kości

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

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Należy unikać podawania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord jednocześnie z produktami leczniczymi 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 tenofowirem dizoproksylem i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord podaje się jednocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

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

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

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

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

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

Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny:

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

Leczenie trzema nukleozydami

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad produktem Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord z udziałem osób w wieku powyżej 65 lat. U osób w wieku powyżej 65 lat istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord u osób w podeszłym wieku.

Substancje pomocnicze

Produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord zawiera laktozę jednowodną. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

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

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

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie

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

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

Należy unikać podawania produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord 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 Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.” i raz na dobę jako „1 × d.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufności.

Tabela 2: Interakcje pomiędzy produktem Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego (dawka w mg)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z 200 mg emtrycytabiny i 245 mg tenofowiru dizoproksylu
LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir, rytonawir, tenofowir dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nie 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, tenofowir dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Darunawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nie 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, tenofowir dizoproksyl (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)	Lopinawir, rytonawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)	Nie 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)		

Dydanozyna, tenofowir dizoproksyl	Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, 200 + 245 mg i dydanozyny (patrz punkt 4.4).
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę może powodować nasilenie działań niepożądanych związanych z dydanozyną. Rzadko zgłaszano, przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem. Równoczesne podawanie dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby limfocytów CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z dizoproksylem tenofowiru wiązało się z dużym wskaźnikiem niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami do leczenia zakażenia HIV-1.
Lamiwudyna i tenofowiru dizoproksylu	Lamiwudyna: AUC: ↓ 3% (↓ 8% do ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 do ↓ 12) C _{min} : NO Tenofowir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 do ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 do ↑ 108) C _{min} : NO	Nie zaleca się jednoczesnego podawania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, 200 + 245 mg i lamiwudyny (patrz punkt 4.4)
Efawirenz i tenofowiru dizoproksylu	Efawirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 do ↑ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 2) C _{min} : NO Tenofowir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 do ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 do ↑ 22) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki efawirenz.
LEKI PRZECIWKAZAŻNE		

Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV)		
Dipiwoksyl adefowiru i tenofowiru dizoproksylu	<p>Dipiwoksyl adefowiru: AUC: ↓ 11% (↓ 14 do ↑ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 0) C_{min}: NO</p> <p>Tenofowir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 do ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 do ↑ 6) C_{min}: NO</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, 200 + 245 mg i dipiwoksylu adefowiru (patrz punkt 4.4)
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)		
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) ¹	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru i sofosbuwiru oraz atazanawiru i rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem i sofosbuwirem oraz lekiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) ¹	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru i sofosbuwiru oraz darunawiru i rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono

	<p>C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)</p>	<p>bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem i sofosbuwirem oraz lekiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, tenofowir dizoproksyl (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności</p>

	<p>C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)</p>	<p>nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + dolutegrawir (50 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 do ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 do ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 do ↑ 126)</p>	<p>Modyfikacja dawki nie jest konieczna. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynności nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru i welpataswiru oraz atazanawiru i rytonawiru może nasilić działania</p>

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

	<p>AUC: ↑ 39% (↑ 33 do ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 do ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 do ↑ 59)</p>	
<p>Sofosbuvir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 x d., 200 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 do ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 do ↑ 85)</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 do ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru i welpataswiru oraz lopinawiru i rytonawiru może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego razem z sofosbuwirem i welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie i często kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir, welpataswir (400 mg 1 x d., 100 mg 1 x d.) + raltegrawir (400 mg 2 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 do ↑ 48)</p> <p>Emtrycytabina:</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilić działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

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

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)</p>	
<p>Sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (400 mg, 100 mg, 100 mg+100 mg 1 x d.)³ + darunawir (800 mg 1 x d.) + rytonawir (100 mg 1 x d.) + emtrycytabina, tenofowir dizoproksylu (200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: nie dotyczy</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: nie dotyczy</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru, welpataswiru, woksylaprewiru i darunawiru, rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem, welpataswirem, woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir (400 mg 1 x d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (600 mg 1 x d., 200 mg 1 x d., 245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16)</p> <p>Efawirenz:</p>	<p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p>

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

	C _{min} : NO	
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon i tenofowir dizoproksyl	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 do ↑ 14) C _{min} : NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki metadonu.

NO = nie obliczono.

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

² Główny metabolit sofosbuwiru we krwi.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Zasadniczo, w przypadku zastosowania u noworodka odpowiedniego postępowania zapobiegającego zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu B podczas porodu, matka z wirusowym zapaleniem wątroby typu B może karmić piersią swoje dziecko. Emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego w bardzo małych stężeniach, a ekspozycję dzieci poprzez karmienie piersią uznaje się za znikomą.

Chociaż dane długoterminowe są ograniczone, u niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, a matki z zakażeniem HBV stosujące dizoproksyl tenofowiru mogą karmić piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlęta zasadą jest zalecenie, aby matki zakażone HIV w żadnym wypadku nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni zostać poinformowani, że w trakcie leczenia emtrycytabiną jak i tenofowirem dizoproksylem zgłaszano występowanie 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) tenofowirem dizoproksylem, były nudności (12%) i biegunka (7%). W tym badaniu profil bezpieczeństwa emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu był zgodny z poprzednimi doświadczeniami z tymi lekami, gdy każdy z nich podawano z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

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

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy) z zastosowaniem substancji czynnych produktu Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów zakażonych HIV-1, zostały wymienione poniżej w tabeli 3 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Tabela 2: podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych związanych ze poszczególnymi składnikami produktu leczniczego t.j. emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Częstość występowania	Emtrycytabina	Tenofovir dizoproksyl
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>		
Często	neutropenia	
Niezbyt często	niedokrwistość ²	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>		
Często	reakcje uczuleniowe	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>		
Bardzo często		hipofosfatemia ¹
Często	hiperglikemia, hipertrójglicerydemia	
Niezbyt często		hipokaliemia ¹
Rzadko		kwasicza mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często	bezsenność, nietypowe sny	
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>		
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy
Często	zawroty głowy	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>		
Bardzo często	biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
Często	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, 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	zwiększona aktywność aminotransferaz

	alaninowej (AlAT) w surowicy, hiperbilirubinemia	
Rzadko		stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>		
Bardzo często		wysypka
Często	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) ²	
Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy ³	
Rzadko		obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>		
Bardzo często	zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Niezbyt często		rabdomioliza ¹ , osłabienie mięśni ¹
Rzadko		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 ogóle 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 tenofowirem 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 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 = 1 563) lub tenofowiru dizoproksylu w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność nerek: Ponieważ produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalikula bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu. Pacjenci z ryzykiem niewydolności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci jednocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.4).

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

Interakcje z dydanozyną: Nie zaleca się równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny, ponieważ powoduje to zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem.

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

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa 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), w ramach których nieleczonym wcześniej (n=123) oraz leczonym wcześniej (n=46) pacjentom w wieku od 4 miesięcy do 18 lat z zakażeniem HIV podawano emtrycytabinę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Poza działaniami niepożądanymi, które notowano u dorosłych, niedokrwistość (9,5%) i zmiany zabarwienia skóry (31,8%) występowały częściej w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (patrz punkt 4.8, *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*).

Ocena działań niepożądanych tenofowiru dizoproksylu opiera się na dwóch randomizowanych badaniach (GS-US-104-0321 i GS-US-104-0352) u 184 pacjentów zakażonych HIV-1 (w wieku od 2 do <18 lat), którzy przez 48 tygodni otrzymywali tenofowir dizoproksyl (n=93) lub placebo albo lek porównawczy (n=91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane odnotowane u dzieci i młodzieży otrzymujących tenofowir dizoproksyl były spójne z działaniami obserwowanymi w badaniach klinicznych dotyczących tenofowiru dizoproksylu u dorosłych (patrz punkt 4.8, *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych* oraz punkt 5.1).

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

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby z zaburzeniami czynności nerek: Ponieważ tenofowir dizoproksyl może powodować nefrotoksycyzość, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich dorosłych z niewydolnością nerek otrzymujących produkt Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Accord (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego 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 dizoproksylu u ograniczonej liczby pacjentów zakażonych HIV, u których występowało jednoczesne 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

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: J05A R03

Mechanizm działania

Emtrycytabina jest nukleozydowym analogiem cytydyny. Tenofowir 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 trójfosforan emtrycytabiny i dwufosforan tenofowiru. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno emtrycytabina jak i tenofowir mogą ulegać pełnej fosforylacji, gdy znajdują się jednocześnie w komórkach. Trójfosforan emtrycytabiny oraz dwufosforan tenofowiru hamują kompetywnie odwrotną transkryptazę HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

Oporność

In vitro: W warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 obserwowano oporność na emtrycytabinę ze względu na rozwój mutacji M184V/I lub na tenofowir w przypadku mutacji K65R. Wirusy odporne na emtrycytabinę z mutacją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Mutacja K65R może być również wyselekcjonowana przez abakawir lub dydanozynę i jest ona przyczyną obniżonej wrażliwości na te leki oraz na lamiwudynę, emtrycytabinę i tenofowir. Należy unikać stosowania tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R. Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycytabinę, lamiwudynę i tenofowir. 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 tenofowir dizoproksyl.

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

- Mutacja M184V/I rozwinęła się u 2 z 19 (10,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl i efawirenz oraz u 10 z 29 (34,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej lamiwudynę i zydowudynę oraz efawirenz (wartość $p < 0,05$, test dokładności Fishera porównujący grupę leczoną emtrycytabiną+ tenofowirem dizoproksylem z grupą leczoną lamiwudyną i zydowudyną spośród wszystkich pacjentów).

- Żaden z analizowanych wirusów nie wykazywał mutacji K65R lub K70E.
- Oporność genotypowa na efawirenz, zwłaszcza mutacja K103N, rozwinęła się w wirusie u 13 z 19 (68%) pacjentów w grupie leczonej emtrycytabiną i tenofowirem 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 emtrycytabinę. W badaniu klinicznym iPrEx nie wykryto wariantów HIV-1 z ekspresją K65R, K70E, M184V lub M184I w czasie serokonwersji wśród osób, które zostały zakażone HIV-1 po włączeniu do badania. U 3 z 10 uczestników z ostrym zakażeniem HIV w czasie włączenia do badania wykryto mutacje M184I i M184V w genie HIV u 2 z 2 uczestników w grupie otrzymującej połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w dawce 200 mg + 245 mg 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 tenofowir dizoproksyl w dawce 245 mg oraz mutację M184V (związaną z opornością na emtrycytabinę) w genie HIV u 1 z 3 uczestników w grupie otrzymującej połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w dawce 200 mg + 245 mg.

Dane kliniczne

Leczenie zakażenia HIV-1: W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo dorośli pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksylu i efawirenz (n=255) lub skojarzenie ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny podawane dwa razy na dobę i efawirenz raz na dobę (n=254). Pacjentom w grupie leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem podawano połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksyl w dawce 200 mg + 245 mg i efawirenz od 96. tygodnia do 144. tygodnia. Zrandomizowane grupy wykazywały w momencie początkowym podobną medianę stężenia RNA HIV-1 w osoczu (5,02 i 5,00 log₁₀ kopii/ml) i liczby komórek CD4 (233 i 241 komórek/mm³). 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 pierwszorzędnego punktu końcowego po 48 tygodniach pokazały, że skojarzenie emtrycytabiny, fumaranu tenofowiru dizoproksylu i efawirenzu wykazały przewagę skuteczności działania przeciwwirusowego w porównaniu ze skojarzeniem ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny z efawiranzem, jak pokazano w tabeli 4. Dane drugorzędowego punktu końcowego po 144 tygodniach są również przedstawione w tabeli 4.

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

	GS-01-934 Leczenie przez 48 tygodni		GS-01-934 Leczenie przez 144 tygodnie	
	Emtrycytabina + tenofowir dizoproksyl + efawirenz	Lamiwudyna + zydowudyna + efawirenz	Emtrycytabina + tenofowirdizoproksyl + efawirenz*	Lamiwudyna + zydowudyna + efawirenz
RNA HIV-1 < 400 kopii/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
Wartość p	0,002**		0,004**	
% różnicy	11% (4% do 19%)		13% (4% do 22%)	

(95% CI)				
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
wartość p	0,021**		0,082**	
% różnicy (95% CI)	9% (2% do 17%)		8% (-1% do 17%)	
Średnia zmiana liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowej (komórek/mm ³)	+ 190	+ 158	+ 312	+ 271
wartość p	0,002 ^a		0,089 ^a	
Różnica (95% CI)	32 (9 do 55)		41 (4 do 79)	

* Pacjentom leczonym emtrycytabiną, tenofowirem dizoproksylem i efawirenzem podawano emtrycytabinę z tenofowirem 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 Elterena

W zrandomizowanym badaniu klinicznym (M02-418) 190 dorosłym dotychczas nieleczonym przeciwwretrowirusowo podawano raz na dobę emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem, podawanymi raz lub dwa razy na dobę. W 48. tygodniu miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml wykazano u 70% pacjentów, 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 tenofowirem 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 połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu 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/ Tenofowir dizoproksyl, 200 mg + 245 mg (n=1251)
Wiek (lata), średnia (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasa, N (%)		
Czarna/Afroamerykanie	97 (8)	117 (9)
Biała	208 (17)	208 (17)

Mieszana/inna	878 (70)	878 (70)
Azjatycka	65 (5)	65 (5)
Pochodzenie hiszpańskie/latynoskie, N (%)	906 (73)	906 (73)
Seksualne czynniki ryzyka w okresie przesiewowym		
Liczba partnerów w ciągu ostatnich 12 tygodni, średnia (SD)	18 (43)	18 (43)
URAI w ciągu ostatnich 12 tygodni, N (%)	753 (60)	753 (60)
URAI ze statusem HIV+ (lub nieznanym statusem) u partnera w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	1009 (81)	1009 (81)
Udział w seksie transakcyjnym w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	510 (41)	510 (41)
Potwierdzony status HIV+ u partnera w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	32 (3)	32 (3)
Seroreaktywność w kierunku kiły, N (%)	162/1239 (13)	162/1239 (13)
Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej typu 2 w surowicy, N (%)	430/1243 (35)	430/1243 (35)
Wynik dodatni na obecność esterazy leukocytów w moczu, N (%)	22 (2)	22 (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	Emtrycyta bina/Tenofowir dizoproksyl, 200 mg + 245 mg	Wartość p ^{a, b}
Analiza mITT			
Serokonwersje/N	83/1217	48/1224	0,002
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) ^b	42% (18%; 60%)		
URAI w ciągu 12 tygodni przed okresem przesiewowym, analiza mITT			
Serokonwersje/N	72/753	34/732	0,0349
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) ^b	52% (28%; 68%)		

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

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

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

Kohorta	Wykrycie leku	Brak wykrycia leku	Zmniejszenie ryzyka względnego (dwustronny 95% CI) ^a
Uczestnicy HIV-dodatni	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%; 99%)
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

emtrycytabinę/ tenofowir dizoproksyl, 200 mg + 245 mg oceniano pod kątem wykrywalnego stężenia TDF-DP w osoczu lub wewnątrzkomórkowego.

W badaniu klinicznym Partners PrEP (CO-US-104-0380) oceniano emtrycytabinę + tenofowir dizoproksyl w dawce 200 mg + 245 mg, tenofowir dizoproksyl 245 mg, lub placebo u 4758 osób niezakażonych HIV na terenie Kenii lub Ugandy w parach heteroseksualnych o niezgodnym statusie serologicznym. Czas trwania dalszej obserwacji uczestników wyniósł 7830 osobo-lat. Początkowe parametry przedstawiono w tabeli 8.

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

	Placebo (n = 1584)	Tenofowir dizoproksyl 245 mg (n = 1584)	Emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl, 200 mg + 245 mg, tabletki
Wiek (lata), mediana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	34 (28, 40)	34 (28, 40)
Płeć, N (%)			
Mężczyźni	963 (61)	963 (61)	963 (61)
Kobiety	621 (39)	621 (39)	621 (39)
Kluczowa charakterystyka pary, N (%) lub mediana (Q1, Q3)			
Małżeństwo z partnerem uczestniczącym w badaniu	1552 (98)	1552 (98)	1552 (98)
Wieloletnie zamieszkanie z partnerem uczestniczącym w badaniu	7,1 (3,0; 14,0)	7,1 (3,0; 14,0)	7,1 (3,0; 14,0)
Lata znajomości niezgodnego statusu	0,4 (0,1; 2,0)	0,4 (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 połączenie emtrycytabina + tenofowir dizoproksyl 200 mg + 245 mg, a wskaźnik serokonwersji HIV-1 u kobiet wyniósł 0,95/100 osobo-lat ekspozycji na połączenie emtrycytabina + tenofowir dizoproksyl, 200 mg + 245 mg. 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 (n = 1584)	Tenofowir dizoproksyl 245 mg (n = 1584)	Emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl, 200 mg + 245 mg, tabletki
Serokonwersje / N^a	52 / 1578	52 / 1578	52 / 1578
Częstość występowania na 100 osobo-lat (95% CI)	1,99 (1,49; 2,62)	1,99 (1,49; 2,62)	1,99 (1,49; 2,62)
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) ^b	—	67% (44%; 81%)	67% (44%; 81%)

^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	Liczba z próbek z wykrytym tenofowirem / całkowita liczba próbek (%)		Oszacowanie ryzyka dla ochrony HIV-1: Wykrycie tenofowiru względem braku wykrycia	
	Przypadek	Kohorta	Zmniejszenie	Wartość p

badanego leku			ryzyka względego (95% CI)	
Grupa FTC/TDF ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%; 98%)	0,002
Grupa TDF ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%; 95%)	< 0,001
	Uczestnicy w podgrupie dotyczącej przestrzegania zaleceń^b			
Podbadanie dotyczące przestrzegania zaleceń	Placebo	Tenofowir dizoproksyl 245 mg + Emtricitabine/ tenofowir dizoproksyl, 200 mg + 245 mg, tabletki	Zmniejszenie ryzyka względego (95% CI)	Wartość p
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 tenofowir dizoproksyl w dawce 245 mg lub połączenie emtrycytabina + tenofowir dizoproksyl, 200 mg + 245 mg. Oceniano jedynie próbki pobrane z grupy przypadków lub kohorty od uczestników poddanych randomizacji do grupy otrzymującej tenofowir dizoproksyl w dawce 245 mg lub połączenie emtrycytabina + tenofowir dizoproksyl, 200 mg + 245 mg pod kątem wykrywalnego stężenia tenofowiru w osoczu.

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofowir disoproxil Accord u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Leczenie zakażenia HIV-1 u dzieci i młodzieży

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem Emtricitabine + Tenofowir disoproxil Accord u dzieci i młodzieży z zakażeniem HIV-1.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania Emtricitabine + Tenofowir disoproxil Accord ustalono na podstawie badań z zastosowaniem emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu podawanych jako pojedyncze leki.

Badania z zastosowaniem emtrycytabiny

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

Badania z zastosowaniem tenofowiru dizoproksylu

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

U pacjentów, którzy otrzymywali tenofowir dizoproksyl lub placebo, średni wynik Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego miał wartość odpowiednio -1,004 i -0,809, a średni wynik Z-score BMD dla

całego ciała odpowiednio -0,866 i -0,584 wobec wartości początkowych. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy badania z podwójnie ślełą próbą) wyniosły -0,215 i -0,165 dla wyniku Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,254 i -0,179 dla wyniku Z-score BMD dla całego ciała, odpowiednio dla grupy otrzymującej tenofowir dizoproksyl lub placebo. Średni wskaźnik poprawy BMD po zastosowaniu tenofowiru dizoproksylu był mniejszy niż w grupie otrzymującej placebo. W 48. tygodniu u sześciorga nastolatków w grupie tenofowiru dizoproksylu i u jednego nastolatka z grupy placebo stwierdzono znaczne zmniejszenie BMD dla kręgosłupa lędźwiowego (zdefiniowane jako utrata wynosząca >4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących przez 96 tygodni tenofowir dizoproksyl wyniki Z-score BMD zmniejszyły się o -0,341 dla kręgosłupa lędźwiowego i -0,458 dla całego ciała.

W badaniu GS-US-104-0352, 97 leczonych wcześniej pacjentów w wieku od 2 do <12 lat ze stabilną supresją wirusologiczną, którzy otrzymywali leczenie obejmujące stawudynę lub zydowudynę, przydzielono losowo do grupy, w której stawudynę lub zydowudynę zastąpiono tenofowirem dizoproksylem (n=48), albo do grupy kontynuującej początkowe leczenie (n=49) przez 48 tygodni. W 48. tygodniu u 83% pacjentów z grupy tenofowiru dizoproksylu i u 92% pacjentów z grupy stawudyny lub zydowudyny stwierdzono stężenie RNA HIV-1 <400 kopii/ml. Na różnicę odsetka pacjentów z wartością <400 kopii/ml w 48. tygodniu wpłynęła przede wszystkim większa liczba pacjentów, którzy przerwali badanie z grupy otrzymującej tenofowir dizoproksyl. Po wykluczeniu brakujących danych w 48. tygodniu, u 91% pacjentów w grupie tenofowiru dizoproksylu i u 94% pacjentów w grupie stawudyny lub zydowudyny stwierdzono stężenie RNA HIV-1 wynoszące <400 kopii/ml.

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

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

Profilaktyka przedekspozycyjna u dzieci i młodzieży

Oczekuje się, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Emtricitabine + Tenofowir disoproxil Accord 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 Emtricitabine + Tenofowir disoproxil Accord na nerki i kości u młodzieży w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biorównoważność jednej tabletki powlekanej emtricitabina + tenofowir dizoproksyl 200 mg + 245 mg 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 tabletki

powlekaniej emtricitabina + tenofowir dizoproksyl 200 mg + 245 mg osobom zdrowym, emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl zostają szybko wchłonięte, zaś tenofowir dizoproksyl ulega przemianie do tenofowiru. Maksymalne stężenia emtrycytabiny i tenofowiru w surowicy obserwowano w ciągu 0,5 do 3 godzin po podaniu na czczo. Podanie tabletki powlekaniej emtricitabina/tenofowir dizoproksyl 200 mg + 245 mg z posiłkiem powodowało opóźnienie wystąpienia maksymalnych stężeń tenofowiru o około trzy kwadransy i zwiększeniem wartości AUC i C_{max} tenofowiru o odpowiednio około 35% i 15%, gdy podawano lek z bogatym w tłuszcz lub lekkim posiłkiem, w porównaniu z podaniem na czczo. Aby zoptymalizować wchłanianie tenofowiru zaleca się przyjmowanie produktu Emtricitabine + Tenofowir disoproxil Accord najlepiej z posiłkiem.

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Pochodzenie etniczne

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, 200 mg + 245 mg u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Farmakokinetykę tenofowiru w stanie

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

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

Niewydolność nerek

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

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

Należy spodziewać się, że wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami produktu Emtricitabine + Tenofowir disoproxil Accord 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%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ dla emtrycytabiny, a w ciągu 48 godzin do 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ dla tenofowiru.

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

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

Niewydolność wątroby

Nie badano farmakokinetyki produktu Emtricitabine + Tenofowir disoproxil Accord 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 fumaranu 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-∞} tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 2 050 (50,8%) ng•h/ml w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2 310 (43,5%) ng•h/ml u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) ng•h/ml u osób z ciężką niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Tenofowir 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 kościec oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kościec rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (BMD, ang. bone mineral density) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kościec 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 kościec 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 lekiem zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim, i możliwość wtórnego zmniejszenia się BMD.

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

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

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodu. Jednak tenofowir 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 leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kroskarmeloza sodowa

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna PH 101
Celuloza mikrokrystaliczna PH 102
Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki Opadry II Blue 32K505035 o składzie

Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza 15 mPa s
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Indygotyna, lak (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistery OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Butelka HDPE: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierający 30, 60 lub 90 tabletek, w tekturowym pudełku, dostępny także jako blister jednodawkowy OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierający 30 x 1, 60 x 1 lub 90 x 1 tabletek, w tekturowym pudełku.

Butelka z HDPE zawierająca pojemnik ze środkiem pochłaniającym wilgoć, z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek lub 90 tabletek (3 butelki po 30 tabletek), 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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24240

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.08.2017

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

12.11.2021