

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva, 200 mg + 245 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (co odpowiada 291,22 mg fosforanu tenofowiru dizoproksylu lub 136 mg tenofowiru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

*Sód*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, czyli jest zasadniczo „wolny od sodu”.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Zielona do jasnozielonej, owalna tabletki powlekana, o wymiarach ok. 18 mm x 10 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „ET” i gładka na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

*Leczenie zakażenia HIV-1:*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva jest wskazany do skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej dorosłych w wieku 18 lat i starszych, zakażonych HIV-1 (patrz punkt 5.1).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva jest także wskazany w leczeniu młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat zakażonych HIV-1, z opornością na NRTI albo toksycznościami wykluczającymi stosowanie leków pierwszego rzutu (patrz punkt 5.1).

*Profilaktyka przedekspozycyjna (ang. pre-exposure prophylaxis):*

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

*Zapobieganie zakażeniu HIV u dorosłych: jedna tabletką jeden raz na dobę.*

Jeżeli będzie konieczne przerwanie leczenia lub modyfikacja dawki jednego ze składników produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva, dostępne są produkty zawierające samą emtrycytabinę lub sam tenofowir disoproxil do leczenia zakażenia HIV-1. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych tych leków.

Jeżeli pominięto dawkę produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva należy przyjąć jak najszybciej i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pominięto dawkę produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva 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/Tenofowir disoproxil Teva wystąpiły wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva, nie należy przyjmować drugiej dawki.

#### Szczególne grupy pacjentów

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

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

#### Osoby dorosłe z niewydolnością nerek:

Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva 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 niewydolnością nerek**

	<b>Leczenie zakażenia HIV-1</b>	<b>Profilaktyka przedekspozycyjna</b>
Lekka niewydolność nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min)	Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva raz na dobę (patrz punkt 4.4).	Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva raz na dobę u osób niezakażonych HIV-1, z klirensiem kreatyniny 60-80 ml/min. Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny i tenofowiru 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).
Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min)	Podawanie produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva co 48 godzin jest zalecane na podstawie danych farmakokinetycznych z modelowania pojedynczej dawki dla emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu u pacjentów niezakażonych HIV, z różnym stopniem niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).	Produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva nie jest zalecany do stosowania w tej populacji.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie	Produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva nie jest zalecany, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych.	Produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva nie jest zalecany do stosowania w tej populacji.
--	--	--

*Dzieci i młodzież z niewydolnością nerek:*

Nie zaleca się stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva u dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1 w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

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

*Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

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

Produkt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva 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 produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva w profilaktyce przedekspozycyjnej u osób z nieznanym lub dodatnim statusem HIV-1.

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Informacje ogólne

*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 uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Pacjenci zakażeni szczepami HIV-1 zawierającymi mutacje

Należy unikać stosowania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu u uprzednio leczonych produktami przeciwretrowirusowymi pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R (patrz punkt 5.1).

Podstawowa strategia zapobiegania zakażeniu HIV-1

Połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu nie zawsze skutecznie zapobiega zakażeniu HIV-1. Czas do pojawienia się ochrony po rozpoczęciu stosowania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu nie jest znany.

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

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

*Ryzyko oporności w przypadku niewykrytego zakażenia HIV-1:*

Produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva 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/przeciwciała w trakcie przyjmowania produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva w profilaktyce przedekspozycyjnej.

Sam produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva nie stanowi pełnego schematu leczenia HIV-1, a u osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1 przyjmujących tylko produkt Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva 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/Tenofowir disoproxil Teva o co najmniej jeden miesiąc, a przed rozpoczęciem stosowania produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva w profilaktyce przedekspozycyjnej potwierdzić status HIV-1.

*Znaczenie przestrzegania zaleceń stosowania:*

Należy poinformować osoby niezakażone HIV-1, aby ściśle przestrzegały zalecanego schematu dawkowania produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva. Skuteczność połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu w zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV-1 ściśle wiąże się ze stopniem przestrzegania zaleceń, co wykazano na podstawie mierzalnego stężenia leku we krwi.

Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu w PrEP u pacjentów zakażonych HBV lub HCV.

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

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

Przerwanie stosowania produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva u pacjentów zakażonych HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych HBV, którzy przerwali stosowanie produktu Emtricitabine/Tenofowir disoproxil Teva, 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 połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z niewydolnością wątroby i nie jest wymagana modyfikacja dawki. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Biorąc pod uwagę minimalny stopień metabolizmu leku przez wątrobę oraz drogę eliminacji emtrycytabiny przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z niewydolnością wątroby konieczne było dostosowanie dawki połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

### Wpływ na nerki i kości u osób dorosłych

#### *Wpływ na nerki*

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

#### *Monitorowanie parametrów nerkowych*

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

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

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

Patrz także punkt Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych poniżej.

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

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

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu 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

między 50 i 60 ml/min, otrzymujących tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu z emtrycytabiną co 24 godziny, występowało 2–4-krotnie większe narażenie na tenofowir i pogarszająca się czynność nerek (patrz punkt 5.2). Z tego powodu w przypadku stosowania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu 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 połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu z wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu 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 PrEP:*

Połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu 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 połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu 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 połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu. Przerwanie stosowania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

#### *Wpływ na kości:*

Zmiany w obrębie kości (rzadko przyczyniające się do złamań) mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalikula bliższego nerki (patrz punkt 4.8). W przypadku podejrzenia występowania zmian w obrębie kości należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

#### *Zakażenie HIV-1:*

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano tenofowiru dizoproksyl ze stawudyną, oba stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, 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 tenofowiru dizoproksyl. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było znacząco większe. Jednakże po 144 tygodniach nie wystąpiło zwiększone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowiru dizoproksylem stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, narażonych na duże ryzyko złamań.

#### *Stosowanie połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu w PrEP:*

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 połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu 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 toksycznego wpływu na kości i nerki związanego z długoterminowym wpływem fumaranu dizoproksylu tenofowiru. Ponadto, nie można całkowicie potwierdzić odwracalności toksycznego wpływu na nerki. Dlatego zaleca się podejście wielodyscyplinarne, aby w odpowiedni sposób rozważyć, w każdym przypadku indywidualnie, stosunek korzyści do ryzyka leczenia, podjąc decyzję o odpowiednim monitorowaniu w czasie leczenia (w tym decyzję o zaprzestaniu leczenia) oraz rozważyć potrzebę suplementacji.

#### *Wpływ na nerki:*

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

#### *Monitorowanie parametrów nerkowych*

Czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) należy ocenić przed leczeniem, a następnie monitorować w trakcie leczenia, podobnie jak u osób dorosłych zakażonych HIV-1 (patrz wyżej).

#### *Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek*

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

#### *Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych i ryzyko wpływu toksycznego na nerki*

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

#### *Niewydolność nerek*

Nie zaleca się stosowania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać stosowania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek, a stosowanie należy przerwać u tych pacjentów, u których w czasie stosowania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu rozwinie się niewydolność nerek.

#### *Wpływ na kości*

Fumaran dizoproksylu tenofowiru może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ zmian BMD związanych z fumaranem dizoproksylu tenofowiru na długoterminowe zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości nie jest obecnie znany (patrz punkt 5.1).

W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości u dzieci i młodzieży należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

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

dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

#### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

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

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

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

#### Martwica kości

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

#### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Należy unikać podawania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (patrz punkt



4.5). Jeśli nie można uniknąć równoczesnego stosowania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu i leków o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień kontrolować czynność nerek.

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

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

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

#### *Stosowanie z ledipaswirem i sofosbuwirem lub sofosbuwirem i welpataswirem*

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

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

#### *Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny:*

Równoczesne podawanie nie jest zalecane, ponieważ powoduje 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. Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z tenofowiru dizoproksylem wiązało się z dużym odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej w kilku badanych skojarzeniach.

#### 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 połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu z trzecim analogiem nukleozydu.

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad połączeniem emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu 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 połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu u osób w podeszłym wieku.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, czyli jest zasadniczo „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ponieważ połączenie to zawiera emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl, każda z interakcji zidentyfikowanych dla tych substancji może dotyczyć połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu. 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 mała.

#### Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie

Połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu zawiera stałe dawki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu. Dlatego też nie należy go przyjmować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl, tenofowiru alafenamid albo inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.4).

Połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu nie należy przyjmować jednocześnie z adefowiru dipiwoksylem.

*Dydanozyna*: Jednoczesne podawanie połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i Tabela 1).

*Produkty lecznicze wydalone przez nerki*: Ponieważ emtrycytabina i tenofowir są wydalone głównie przez nerki, jednoczesne podawanie połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu 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 połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu 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 składnikami połączenia stanowiącego skojarzenie ustalonych dawek emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami lub 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 ufnosci.

**Tabela 1: Interakcje pomiędzy poszczególnymi składnikami połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu i innymi produktami leczniczymi**

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufnosci, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z połączeniem emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu (200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
<b>LEKI PRZECIWWZAKAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		
Atazanawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10)  Tenofowir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Atazanawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Darunawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Darunawir: AUC: ↔  C <sub>min</sub> : ↔  Tenofowir: AUC: ↑ 22%  C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lopinawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)	Lopinawir, rytonawir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 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.	

<b>NRTI</b>		
Dydanozyna, tenofowiru dizoproksyl	Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych mających związek z dydanozyną. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem. Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) razem z tenofowiru dizoproksylem wiązało się z wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma kombinacjami do leczenia zakażenia HIV-1.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.4).
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lamiwudyna/ tenofowiru dizoproksylu	Lamiwudyna: AUC: ↓ 3% (↓ 8% do ↑ 15) Cmax: ↓ 24% (↓ 44 do ↓ 12) Cmin: NO Tenofowir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 do ↑ 8) Cmax: ↑ 102% (↓ 96 do ↑ 108) Cmin: NO	Połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu nie należy podawać równocześnie z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).
Efawirenz/ tenofowiru dizoproksyl	Efawirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 do ↑ 1) Cmax: ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 2) Cmin: NO Tenofowir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 do ↑ 6) Cmax: ↑ 7% (↓ 6 do ↑ 22) Cmin: NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki efawirenz.
<b>LEKI PRZECIWKAZAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV)</b>		
Dipiwoksyl adefowiru / tenofowiru dizoproksyl	Dipiwoksyl adefowiru: AUC: ↓ 11% (↓ 14 do ↑ 7) Cmax: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 0) Cmin: NO Tenofowir:	Połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu nie należy podawać równocześnie z dipiwoksylem adefowiru (patrz punkt 4.4).

	AUC: ↓ 2% (↓ 5 do ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 do ↑ 6) C <sub>min</sub> : NO	
<b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)</b>		
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57)</p>	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63)</p>	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

	<p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)</p>	
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 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, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</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>Tenofowir:  AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50)  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)  C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 to ↑ 110)</p>	
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + dolutegrawir (50 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: buCmax: ↔  GS-331007<sup>2</sup>  AUC: 10Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Ledipaswir:  AUC: asCmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Dolutegrawir  AUC: egCmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: cyCmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↑ 65% (↑ 59 do C:71)  Cmax: ↑ 61% (↑ 51 do ax72)  Cmin: ↑ 115% (↑ 105 do ↑ 126)</p>	<p>Modyfikacja dawki nie jest wymagana. 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>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: buCmax: ↔  GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: 10Cmax: ↔  Cmin: ↑ 42% (↑ 37 do 349)</p> <p>Welpataswir:  AUC: as142% (↑ 123 do 1164)  Cmax: ↑ 55% (↑ 41 do 471)  Cmin: ↑ 301% (↑ 257 do in350)</p> <p>Atazanawir:  AUC: naCmax: ↔  Cmin: ↑ 39% (↑ 20 do 261)</p> <p>Rytonawir:  AUC: 1)Cmax: ↔  Cmin: ↑ 29% (↑ 15 do in44)</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: cyCmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: o↔Cmax: ↑ 55% (↑ 43 do 468)  Cmin: ↑ 39% (↑ 31 do 3148)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↓ 28% (↓ 34 do ↓ 20)  Cmax: ↓ 38% (↓ 46 do ↓ 29)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania</p>

<p>1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24% (↓ 35 do ↓ 11) Cmin: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 do ↑ 44) Cmax: ↑ 55% (↑ 45 do ↑ 66) Cmin: ↑ 52% (↑ 45 do ↑ 59)</p>	<p>tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru 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 i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22) Cmax: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% (↓ 41 do ↓ 17) Cmin: ↑ 63% (↑ 43 do ↑ 85)</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir:</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>



	<p>AUC: ↔  Cmax: ↑ 42% (↑ 27 do ↑ 57)  Cmin: ↔</p>	
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + raltegrawir (400 mg 2 × d.) + emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Welpataswir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Raltegrawir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↓ 21% (↓ 58 do ↑ 48)</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 45)  Cmax: ↑ 46% (↑ 39 do ↑ 54)  Cmin: ↑ 70% (↑ 61 do ↑ 79)</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Welpataswir:  AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43)  Cmax: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36)  Cmin: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>Efawirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94)  Cmax: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104)  Cmin: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</p>	<p>Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru oraz efawirenu może prowadzić do zmniejszenia stężenia welpataswiru w osoczu. Równoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru ze schematem leczenia zawierającym efawirenz nie jest zalecane.</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg</p>	<p>Sofosbuwir:</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki.</p>

<p>1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, rylpiwiryna, tenofowiru dizoproksyl (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46) Cmax: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55) Cmin: ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)</p>	<p>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>Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p>
<p>Rybawiryna/ tenofowiru dizoproksyl</p>	<p>Rybawiryna: AUC: ↑ 26% (↑ 20 do ↑ 32) Cmax: ↓ 5% (↓ 11 do ↑ 1) Cmin: NO</p>	<p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki rybawiryny.</p>
<p><b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi opryszczki</b></p>		
<p>Famcyklowir/emtrycytabina</p>	<p>Famcyklowir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 do ↓ 1) Cmax: ↓ 7% (↓ 22 do ↑ 11) Cmin: NO</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 1)</p>	<p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki famcyklowiru.</p>

	Cmax: ↓ 11% (↓ 20 do ↑ 1) Cmin: NO	
<b>Leki przeciwpłatkowe</b>		
Ryfampicyna/ tenofowiru dizoproksylu	Tenofowir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 do ↓ 8) Cmax: ↓ 16% (↓ 22 do ↓ 10) Cmin: ↓ 15% (↓ 12 do ↓ 9)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki.
<b>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>		
Norgestymat/etynyloestradol/ tenofowiru dizoproksyl	Norgestymat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 do ↑ 34) Cmax: ↓ 5% (↓ 27 do ↑ 24) Cmin: NO Etynyloestradol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 0) Cmax: ↓ 6% (↓ 13 do ↑ 0) Cmin: ↓ 2% (↓ 9 do ↑ 6)	Nie jest wymagana modyfikacja dawki norgestymatu/ etynyloestradolu.
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
Takrolimus/ tenofowiru dizoproksyl /emtrycytabinę	Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 do ↑ 11) Cmax: ↑ 3% (↓ 3 do ↑ 9) Cmin: NO Emtrycytabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 do ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 17 do ↓ 5) Cmin: NO Tenofowir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 do ↑ 13) Cmax: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 27) Cmin: NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki takrolimusu .
<b>OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE</b>		
Metadon/ tenofowiru dizoproksyl	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 do ↑ 13) Cmax: ↑ 5% (↓ 3 do ↑ 14) Cmin: NO	Nie jest wymagana modyfikacja dawki metadonu.

NO = nie obliczono.

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

<sup>2</sup> Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że emtrycytabina i tenofowiru 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 połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

### Karmienie piersią

Wykazano, że emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków/ niemowląt. Dlatego połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu nie powinno być stosowane podczas karmienia piersią.

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

## Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*Zakażenie HIV-1:* W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym z udziałem osób dorosłych (GS-01-934, patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które uważa się, że mają możliwy lub prawdopodobny związek z emtrycytabiną i (lub) tenofowiru 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 połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu raz na dobę w profilaktyce przedekspozycyjnej, nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu. Mediana obserwacji pacjentów wynosiła odpowiednio 71 i 87 tygodni. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym zgłaszanym w grupie otrzymującej połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu 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 połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, 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 objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabela 3: Podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych związanych z poszczególnymi składnikami połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Częstość występowania	Emtrycytabina	Tenofowiru dizoproksyl
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>		
Często:	neutropenia	
Niezbyt często:	niedokrwistość <sup>2</sup>	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>		
Często:	reakcja uczuleniowa	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>		
Bardzo często:		hipofosfatemia <sup>1</sup>
Często:	hiperglikemia,	

	hipertrójglicerydemia	
Niezbyt często:		hipokaliemia <sup>1</sup>
Rzadko:		kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>		
Często:	bezsенność, niezwykle sny	
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>		
Bardzo często:	ból głowy	zawroty głowy
Często:	zawroty głowy	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>		
Bardzo często:	biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
Często:	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, bóle brzucha, dyspepsja	bóle brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
Niezbyt często:		zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>		
Często:	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy, hiperbilirubinemia	zwiększona aktywność aminotransferaz
Rzadko:		stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>		
Bardzo często:		wysypka
Często:	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) <sup>2</sup>	
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy <sup>3</sup>	
Rzadko:		obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>		
Bardzo często:	zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Niezbyt często:		rabdomioliza <sup>1</sup> , osłabienie mięśni <sup>1</sup>
Rzadko:		rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i rzadko przyczyniające się do złamań) <sup>1,3</sup> , miopatia <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>		
Niezbyt często:		zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz, zaburzenia czynności kanalik bliźszego nerki w tym zespół Fanconi'ego
Rzadko:		niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie

		nerek) <sup>3</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>		
Bardzo często:		astenia
Często:	ból, astenia	

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

<sup>2</sup> Gdy emtrycytabinę podawano dzieciom, często występowała u nich niedokrwistość, a bardzo często przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja).

<sup>3</sup> To działanie niepożądane stwierdzono 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 zakażonych HIV, ani w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu (ang. *expanded access program*, EAP) do tenofowiru dizoproksylu. Kategorię częstości występowania ustalono za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycytabinę w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n = 1 563) lub tenofowiru dizoproksyl w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

*Niewydolność nerek:* Ponieważ połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po przerwaniu stosowania tenofowiru dizoproksylu zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu. Pacjenci z ryzykiem niewydolności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci jednocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynność nerek mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.4).

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

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

#### Dzieci i młodzież

Ocena działań niepożądanych związanych z emtrycytabiną opiera się na doświadczeniu z trzech badań z udziałem dzieci i młodzieży (n = 169), podczas których pacjentów w wieku od 4 miesięcy do 18 lat, zakażonych HIV, nieotrzymujących wcześniej leczenia (n = 123) i otrzymujących wcześniej leczenie (n = 46), leczono emtrycytabiną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Dodatkowo

do działań niepożądanych, które obserwowano u osób dorosłych, stwierdzono, że niedokrwistość (9,5%) i zaburzenia zabarwienia skóry (31,8%) występowały częściej w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży niż u osób dorosłych (patrz punkt 4.8, *Tabela z podsumowaniem działań niepożądanych*).

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

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

W badaniu GS-US-104-0352, 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z medianą wieku 7 lat (zakres od 2 do 15 lat) otrzymywało fumaran dizoproksylu tenofowiru przez medianę 313 tygodni. Czterech z 89 pacjentów przerwało badanie z powodu działań niepożądanych obejmujących zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki. U siedmiu pacjentów wartości szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR) wynosiły od 70 do 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Wśród tych pacjentów, u dwóch stwierdzono klinicznie istotne zmniejszenie szacowanej wartości GFR w czasie leczenia, który poprawił się po odstawieniu fumaranu dizoproksylu tenofowiru.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

*Osoby z niewydolnością nerek:* Ponieważ tenofowiru dizoproksyl może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich osób dorosłych z niewydolnością nerek leczonych połączeniem emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

*Pacjenci jednocześnie zakażeni HIV/HBV lub HCV:* Profil działań niepożądanych emtrycytabiny i dizoproksylu tenofowiru 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,  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, należy obserwować stan pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (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 HIV. Kod ATC: J05AR03

##### Mechanizm działania

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

Emtrycytabina i tenofowir ulegają fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc odpowiednio 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 kompetycyjnie odwrotną transkryptazę HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

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

##### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

W warunkach *in vitro* obserwowano synergiczne działanie 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, wykazali obniżoną wrażliwość na tenofowiru dizoproksyl.

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

- Mutacja M184V/I rozwinęła się u 2 z 19 (10,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl/efawirenz oraz u 10 z 29 (34,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej lamiwudynę/zydowudynę/efawirenz (wartość  $p < 0,05$ , test dokładności Fishera porównujący grupę leczoną emtrycytabiną+ tenofowiru dizoproksylem z grupą leczoną lamiwudyną/zydowudyną spośród wszystkich osób).
- Żaden z analizowanych wirusów nie wykazywał mutacji K65R lub K70E.
- Oporność genotypowa na efawirenz, zwłaszcza mutacja K103N, rozwinęła się w wirusie u 13 z 19 (68%) pacjentów w grupie leczonej emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem/efawiranem 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 disoproksylu i u 1 z 8 uczestników w grupie otrzymującej placebo.

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

#### Dane kliniczne

*Leczenie zakażenia HIV-1*: W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo pacjenci dorośli zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl i efawirenz (n=255) lub skojarzenie ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny podawane dwa razy na dobę i efawirenz raz na dobę (n=254). Pacjentom w grupie leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem podawano połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu i efawirenz od 96. tygodnia do 144. tygodnia. Zrandomizowane grupy wykazywały w momencie początkowym podobną medianę stężenia RNA HIV-1 w osoczu (5,02 i 5,00 log<sub>10</sub> kopii/ml) i liczby komórek CD4 (233 i 241 komórek/mm<sup>3</sup>). Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności dla niniejszego badania było osiągnięcie i utrzymanie potwierdzonych stężeń RNA HIV-1 < 400 kopii/ml przez 48 tygodni. Drugorzędowe analizy skuteczności przez 144 tygodnie obejmowały stosunek pacjentów ze stężeniami RNA HIV-1 < 400 lub < 50 kopii/ml oraz zmianę liczby komórek CD4 w porównaniu do wartości początkowych.

Dane pierwszorzędowego punktu końcowego po 48 tygodniach pokazały, że skojarzenie emtrycytabiny, tenofowiru dizoproksylu i efawirenz wykazały przewagę skuteczności działania przeciwwirusowego w porównaniu ze skojarzeniem ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny z

efawirenzem, jak pokazano w tabeli 4. Dane drugorzędowego punktu końcowego po 144 tygodniach są również przedstawione w tabeli 4.

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

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

\* Pacjentom leczonym emtrycytabiną, tenofowiru dizoproksylem i efawirenzem podawano połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu i efawirenz od 96. do 144. tygodnia.

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

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

a: test Van Elterena

W zrandomizowanym badaniu klinicznym (M02-418), 190 dorosłym dotychczas nieleczonym przeciwwirusowo podawano raz na dobę emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem, podawanymi raz lub dwa razy na dobę. W 48. tygodniu miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml wykazano u 70% pacjentów, poddanych schematowi leczenia obejmującemu lopinawir i rytonawir podawane raz na dobę i u 64% pacjentów, u których schemat leczenia obejmował lopinawir i rytonawir podawane dwa razy na dobę. Średnie zmiany liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowych wyniosły odpowiednio +185 komórek/mm<sup>3</sup> i +196 komórek/mm<sup>3</sup>.

Ograniczone doświadczenie kliniczne uzyskane z udziałem pacjentów jednocześnie zakażonych HIV i HBV sugeruje, że leczenie emtrycytabiną lub tenofowiru dizoproksylem w ramach skojarzonej terapii przeciwwirusowej, aby opanować zakażenia HIV, powoduje także zmniejszenie miana DNA HBV (odpowiednio zmniejszenie o 3 log<sub>10</sub> lub o 4 do 5 log<sub>10</sub>) (patrz punkt 4.4).

*Profilaktyka przedekspozycyjna:* W badaniu iPrEx (CO-US-104-0288) oceniano połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu 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)**

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

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

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

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

	<b>Placebo</b>	<b>Połączenie emtrycytabiny i tenofowiru</b>	<b>Wartość p<sub>a, b</sub></b>
<b>Analiza mITT</b>			
Serokonwersje/N	<u>83 / 1217</u>	48 / 1224	<u>0,002</u>
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) <sup>b</sup>	<u>42% (18%, 60%)</u>		
<b>URAI w ciągu 12 tygodni przed okresem przesiewowym, analiza mITT</b>			

Serokonwersje/N	72 / 753	34 / 732	<u>0,0349</u>
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) <sup>b</sup>	<u>52% (28%, 68%)</u>		

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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) <sup>a</sup>
Uczestnicy HIV-dodatni	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Dobre kontrolne osoby HIV-ujemne	63 (44%)	81 (56%)	—

<sup>a</sup> 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 połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoprosylu oceniano pod kątem wykrywalnego stężenia TDF-DP w osoczu lub wewnątrzkomórkowego.

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

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

	Placebo (n = 1584)	Dizoprosyl tenofowiru 245 mg (n = 1584)	Połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu (n = 1579)
<b>Wiek (lata), mediana (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Płeć, N (%)</b>			
Mężczyźni	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kobiety	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Kluczowa charakterystyka pary, N (%) lub mediana (Q1, Q3)</b>			
Małżeństwo z partnerem uczestniczącym w badaniu	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Wieloletnie zamieszkanie z partnerem uczestniczącym w badaniu	7.1 (3.0, 14.0)	7.0 (3.0, 13.5)	7.1 (3.0, 14.0)
Lata znajomości niezgodnego statusu	0.4 (0.1, 2.0)	0.5 (0.1, 2.0)	0.4 (0.1, 2.0)

W tabeli 9 przedstawiono częstość występowania serokonwersji HIV. Wskaźnik serokonwersji HIV-1 u mężczyzn wyniósł 0,24/100 osobo-lat ekspozycji na połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoprosylu, a wskaźnik serokonwersji HIV-1 u kobiet wyniósł 0,95/100 osobo-lat ekspozycji na połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoprosylu. 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	Tenofowiru dizoproksyl 245 mg	Połączenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu
<b>Serokonwersje / N<sup>a</sup></b>	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Częstość występowania na 100 osobołat (95% CI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

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

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

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

<sup>a</sup> „Przypadek” = osoba po serokonwersji HIV; „Kohorta” = 100 losowo wybranych uczestników z każdej grupy: otrzymującej dizoproksyl tenofowiru w dawce 245 mg lub połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu. Oceniano jedynie próbki pobrane z grupy przypadków lub kohorty od uczestników poddanych randomizacji do grupy otrzymującej dizoproksyl tenofowiru w dawce 245 mg lub połączenie emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu pod kątem wykrywalnego stężenia tenofowiru w osoczu.

<sup>b</sup> 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 przeprowadzono badań klinicznych z połączeniem emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu z udziałem dzieci i młodzieży.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoproksylu oceniono na podstawie badań przeprowadzonych z emtrycytabiną i tenofowiru disoproksylu podawanymi jako pojedyncze składniki.

#### *Badania z emtrycytabiną*

U niemowląt i dzieci w wieku powyżej 4 miesięcy, u większości pacjentów przyjmujących emtrycytabinę stwierdzono uzyskanie lub utrzymanie całkowitej supresji RNA HIV-1 w osoczu

w trakcie 48 tygodni (u 89% uzyskano  $\leq 400$  kopii/ml, a u 77% uzyskano  $\leq 50$  kopii/ml).

#### *Badania z tenofowiru dizoproksylem*

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

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

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

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

W badaniu GS-US-104-0352, 4 z 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży otrzymujących tenofowiru dizoproksyl przerwało badanie z powodu działań niepożądanych obejmujących zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki (mediana ekspozycji na tenofowiru dizoproksyl wyniosła 104 tygodnie).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u dzieci w wieku poniżej 12 lat leczenia zakażenia HIV-1. Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1 oraz w profilaktyce przedekspozycyjnej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Biorównoważność jednej tabletki powlekanej połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu 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 połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu osobom zdrowym, emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl zostają szybko wchłonięte, zaś tenofowiru 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 połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z posiłkiem powodowało opóźnienie wystąpienia maksymalnych stężeń tenofowiru o około trzy kwadranse 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 połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z posiłkiem.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Metabolizm emtrycytabiny jest ograniczony. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) oraz glukuronidację prowadzącą do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani tenofowiru dizoproksyl, ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów CYP450. Ani emtrycytabina, ani tenofowir w warunkach *in vitro* nie hamowały metabolizmu 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 przeprowadzano badań farmakokinetyki emtrycytabiny ani tenofowiru u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat).

#### Płeć

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

#### Pochodzenie etniczne

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic związanych ze stosowaniem emtrycytabiny w farmakokinetyce ze względu na pochodzenie etniczne. Nie przeprowadzano swoistych badań farmakokinetyki tenofowiru w różnych grupach etnicznych.

#### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki połączenia emtrycytabiny i tenofowiru disoprosyłu 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  $\geq 35$  kg oraz u 23 dzieci zakażonych HIV-1 w wieku od 2 do < 12 lat. Narażenie na tenofowir obserwowane u tych pediatrycznych pacjentów otrzymujących doustnie dizoprosyl tenofowiru w dawce 245 mg na dobę lub dizoprosyl tenofowiru w dawce 6,5 mg/kg mc. na dobę do czasu uzyskania dawki maksymalnej 245 mg było podobne, jak narażenie obserwowane u dorosłych otrzymujących dizoprosyl tenofowiru w dawce 245 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki dizoprosyłu 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.

#### Niewydolność nerek

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dla emtrycytabiny i tenofowiru po jednoczesnym podaniu w postaci osobnych preparatów lub w postaci połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosyłu u pacjentów z niewydolnością nerek. Parametry farmakokinetyczne zostały określone głównie po podaniu pojedynczych dawek 200 mg emtrycytabiny lub 245 mg tenofowiru dizoprosyłu pacjentom 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; łagodna 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 pacjentów odpowiednio z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

W porównaniu z pacjentami 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 pacjentów odpowiednio z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

Należy spodziewać się, że wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosyłu u pacjentów zakażonych HIV-1 z umiarkowaną niewydolnością nerek spowoduje wystąpienie wyższych stężeń maksymalnych w osoczu oraz niższych wartości  $C_{\text{min}}$  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 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 połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

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

Pacjentom niezakażonym HIV z różnym stopniem niewydolności wątroby, określonym według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg tenofowiru dizoproksylu. U osób z niewydolnością wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie uległa zasadniczym zmianom, sugerując, że w ich przypadku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Średnie wartości (% CV)  $C_{max}$  oraz  $AUC_{0-\infty}$  tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 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.

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

W badaniach genotoksyczności uzyskano dodatni wynik w teście *in vitro* na chłoniaku mysim, niejednoznaczne wyniki w jednym ze szczepów zastosowanych w teście Ames'a oraz słabo dodatnie wyniki w teście spontanicznej syntezy DNA (UDS, ang. *unscheduled DNA synthesis*) w kulturach

pierwotnych hepatocytów szczurzych. Natomiast w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

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

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciężę ani parametry płodu. Jednak tenofowiru dizoproksyl zmniejszył wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach 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**

*Rdzeń tabletki:*

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH-101)

Celuloza mikrokrystaliczna (Avicel PH-102)

Hydroksypropyloceluloza nisko podstawiona (LH-11)

Hydroksypropyloceluloza nisko podstawiona (LH-21)

Hypromeloza (E464)

Sodu stearylofumaratan

*Otoczka:*

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany (E1203)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Indygotyna, lak (E132)

Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.

Butelki: przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### *Blistry*

Blister OPA/Aluminium/PVC-Aluminium

Blister OPA/Aluminium/PE+ środek pochłaniający wilgoć/Aluminium/PE

Wielkość opakowania: 30, 30 (30x1) i 90 tabletek powlekanych.

### *Butelki HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci*

Biała, nieprzezroczysta butelka z HDPE (heavy wall) o pojemności 100 ml z polipropylenowym (PP) zamknięciem o średnicy 38 mm zawierająca pojemnik ze środkiem pochłaniającym wilgoć o masie 3 g.

Biała, nieprzezroczysta butelka z HDPE (heavy wall) o pojemności 100 ml z polipropylenowym (PP) zamknięciem o średnicy 38 mm zawierająca sito molekularne o masie 4 g.

Wielkość opakowania: 30 i 90 (3x30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23369

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.08.2016 r.

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

14.11.2018 r.