

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dunotrisin, 200 mg+245 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny i 245 mg tenofowiru dizoproksylu (co odpowiada 300,6 mg bursztynianu tenofowiru dizoproksylu).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 96 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Niebieskie tabletki powlekane o kształcie kapsułki, bez nadruku po obu stronach, o wymiarach 19,3 mm x 8,8 mm ± 5%.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Dunotrisin jest produktem złożonym o ustalonej dawce emtrycytabiny i bursztynianu tenofowiru dizoproksylu. Jest on wskazany do stosowania w skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i starszych, zakażonych HIV-1.

Dowody na korzystne działanie produktu złożonego emtrycytabiny i bursztynianu tenofowiru dizoproksylu w terapii przeciwretrowirusowej oparte są wyłącznie na badaniach przeprowadzonych z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu zakażeń HIV.

#### Dawkowanie

##### *Dorośli:*

Zalecana dawka produktu Dunotrisin to jedna tabletki przyjmowana doustnie, raz na dobę. W celu zoptymalizowania wchłaniania tenofowiru zaleca się przyjmowanie produktu Dunotrisin z posiłkiem. Nawet niewielki posiłek poprawia wchłanianie tenofowiru z tabletki złożonej (patrz punkt 5.2).

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia jedną z substancji czynnych produktu Dunotrisin lub gdy konieczna jest zmiana dawkowania, należy zastosować dostępne produkty zawierające

samą emtrycytabinę lub sam tenofowiru dizoproksyl. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego tych produktów.

W przypadku pominięcia dawki produktu Dunotrisin, jeśli upłynęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy jak najszybciej przyjąć produkt Dunotrisin z posiłkiem i powrócić do poprzedniego schematu dawkowania. W przypadku pominięcia dawki produktu Dunotrisin, jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki i zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki i powrócić do poprzedniego schematu dawkowania.

W przypadku wystąpienia wymiotów przed upływem 1 godziny od przyjęcia produktu Dunotrisin, należy przyjąć drugą tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Dunotrisin, nie ma potrzeby przyjmowania dodatkowej dawki.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku:*

Brak jest dostępnych danych pozwalających na sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Jednak, o ile nie ma objawów niewydolności nerek, nie zachodzi konieczność dostosowania zalecanej dawki dobowej dla dorosłych.

##### *Zaburzenia czynności nerek:*

Emtrycytabina i tenofowir wydalane są przez nerki i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zwiększa się narażenie na emtrycytabinę i tenofowir. Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min), ponadto nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w łagodnej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min). Dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści leczenia są większe niż możliwe zagrożenia. U pacjentów z niewydolnością nerek może być konieczna ścisła kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4). U pacjentów z klirens kreatyniny pomiędzy 30 i 49 ml/min zalecane jest dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami. Taka modyfikacja dawkowania nie była potwierdzona w badaniach klinicznych i u tych pacjentów należy starannie kontrolować odpowiedź kliniczną na leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Łagodna niewydolność nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min):*

Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu raz na dobę u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

##### *Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min):*

Zalecane jest podawanie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu co 48 godzin, w oparciu o dane farmakokinetyczne z modelowania pojedynczej dawki dla emtrycytabiny i bursztynianu tenofowiru dizoproksylu u pacjentów niezakażonych wirusem HIV, z różnym stopniem niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

##### *Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie:*

Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz pacjentów wymagających

hemodializy, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe w przypadku podawania tabletek złożonych.

#### *Zaburzenia czynności wątroby:*

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu i emtrycytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i w tej grupie nie jest konieczne dostosowanie dawki tenofowiru dizoproksylu. Biorąc pod uwagę, że emtrycytabina jest w minimalnym stopniu metabolizowana przez wątrobę i wydalana jest drogą nerkową, jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby konieczne było dostosowanie dawki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku przerwania stosowania produktu Dunotrisin u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) konieczne jest ściśle monitorowanie tych pacjentów w celu wykrycia objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież:*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Produkt Dunotrisin tabletki należy przyjmować raz na dobę, doustnie z pokarmem.

Jeżeli pacjenci mają trudności z połykaniem, tabletkę produktu Dunotrisin można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę 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.

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

#### Jednoczesne podawanie innych leków

Produktu Dunotrisin nie należy przyjmować jednocześnie z innymi lekami zawierającymi emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl lub inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu Dunotrisin nie należy przyjmować jednocześnie z adefowirem dipiwoksylu.

*Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny:* Nie jest zalecane.

Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, niekiedy kończące się zgonem.

Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny w dawce 400 mg na dobę było związane z istotnym zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość dydanozyny fosforylowanej (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce (250 mg) jednocześnie z

tenofowiru dizoproksylem było związane z dużym odsetkiem przypadków niepowodzenia leczenia przeciwretrowirusowego w kilku badanych skojarzeniach.

#### Leczenie trzema nukleozydami

Podczas stosowania schematu leczenia, w którym podawano raz na dobę tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu albo z lamiwudyną i abakawirem, albo z lamiwudyną i dydanozyną, zgłaszano duży odsetek przypadków niepowodzenia leczenia przeciwretrowirusowego i pojawiania się oporności na wczesnym etapie terapii. Lamiwudyna i emtrycytabina mają bardzo podobną budowę i wykazują podobieństwa w farmakokinetyce i farmakodynamice. Dlatego też takie same problemy mogą być obserwowane podczas podawania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z trzecim analogiem nukleozydu.

#### Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących produkt Dunotrisin lub u których stosuje się inne rodzaje leczenia przeciwretrowirusowego, mogą nadal rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją prowadzoną przez lekarza doświadczonego w leczeniu chorób związanych z HIV.

#### Przenoszenie HIV

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

#### Zaburzenia czynności nerek

Emtrycytabina i tenofowir są głównie eliminowane przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego i poprzez czynne wydzielanie kanalikowe. Podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu w praktyce klinicznej obserwowano niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalik bliższego (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, jak również monitorowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) po upływie od dwóch do czterech tygodni leczenia, po trzech miesiącach leczenia, a następnie co trzy do sześciu miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek. U pacjentów, u których występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, konieczne jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

*Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), w tym pacjenci poddawani hemodializie:* Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania produktu Dunotrisin było badane tylko w bardzo ograniczonym stopniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min). U pacjentów z klirens kreatyniny 30-49 ml/min zalecane jest dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.2). Z ograniczonych danych z badań klinicznych wynika, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami nie jest optymalna i może prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi na leczenie. Ponadto w małym badaniu klinicznym w podgrupie pacjentów z klirens kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min, którzy otrzymywali tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z emtrycytabiną co 24 godziny, występowało 2-4-krotnie większe narażenie na tenofowir i pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dlatego w przypadku stosowania produktu Dunotrisin u pacjentów z klirens kreatyniny < 60 ml/min należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka oraz ściśle monitorować czynność nerek. Ponadto należy ściśle kontrolować odpowiedź kliniczną na leczenie pacjentów otrzymujących produkt Dunotrisin z

wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie produktu Dunotrisin nie jest zalecane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz u pacjentów wymagających hemodializy, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jeśli u któregokolwiek pacjenta otrzymującego emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) lub jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się do < 50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, włącznie z pomiarem stężenia glukozy i potasu we krwi oraz stężeniem glukozy w moczu (patrz punkt 4.8 zaburzenia czynności kanalika bliższego). 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 również rozważyć przerwanie stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu. Przerwanie stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Należy unikać podawania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu i leków o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień kontrolować czynność nerek.

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach, lub kilku leków z tej grupy jednocześnie, zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych tenofowiru dizoproksylem, u których występowały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek. W przypadku podawania produktu Dunotrisin równocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

U pacjentów otrzymujących tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lub kobicystatem zgłoszono występowanie zwiększonego ryzyka zaburzenia czynności nerek. U takich pacjentów konieczne jest ściśle kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.5). U pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek, należy starannie rozważyć jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i wzmocnionego inhibitora proteazy.

#### Pacjenci zakażeni szczepami HIV-1 zawierającymi mutacje

Należy unikać stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R, którzy byli wcześniej leczeni przeciwretrowirusowo (patrz punkt 5.1).

#### Wpływ na kości

Podczas trwającego 144 tygodnie kontrolowanego badania klinicznego z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano tenofowiru dizoproksylu ze stawudyną, oba stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie gęstości mineralnej kości biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych, w 144. tygodniu leczenia zmniejszenie gęstości mineralnej kości kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kośćca były znacząco większe w grupie otrzymującej tenofowiru dizoproksyl. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie gęstości mineralnej kości biodra było znacząco większe. Jednak po 144 tygodniach nie wystąpiło zwiększenie ryzyka złamań, brak też było dowodów wskazujących na klinicznie istotne 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 wysokie ryzyko złamań.

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

#### Pacjenci jednocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni przeciwretrowirusowo, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych związanych z wątrobą.

W celu zapewnienia optymalnego schematu leczenia zakażenia HIV u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące leczenia zakażeń HIV.

W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych tych produktów leczniczych.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV nie zostało ustalone. W badaniach farmakodynamicznych, emtrycytabina i tenofowir, zarówno pojedynczo, jak i w skojarzeniu wykazywały działanie przeciw HBV (patrz punkt 5.1). Z ograniczonych doświadczeń klinicznych wynika, że emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl działają przeciwko HBV, kiedy stosowane są w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w celu opanowania zakażenia HIV.

Przerwanie stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV, którzy przegrali stosowanie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, 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.

#### Stosowanie z określonymi lekami przeciwwirusowymi przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C

Wykazano, że równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu z ledipaswirem/sofosbuwirem 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 podawania ledipaswiru/sofosbuwiru i środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z równoczesnym stosowaniem ledipaswiru/sofosbuwiru i tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV (np. atazanawirem lub darunawirem), szczególnie u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Pacjentów przyjmujących ledipaswir/sofosbuwir równocześnie z tenofowiru

dizoproksylem i wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z tenofowiru dizoproksylem.

### Choroby wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby nie zostało ustalone. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu i emtrycytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i u tych pacjentów nie jest konieczne dostosowanie dawkowania leku. Biorąc pod uwagę, że emtrycytabina jest w minimalnym stopniu metabolizowana przez wątrobę i wydalana jest drogą nerkową, jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby konieczne było dostosowanie dawki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego należy ich monitorować zgodnie ze standardową praktyką. U tych pacjentów w przypadku wystąpienia objawów nasilenia choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

W trakcie leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała i zwiększenie stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z kontrolą choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach jest to efekt leczenia, natomiast w przypadku zwiększenia masy ciała, nie ma przekonujących dowodów wskazujących na powiązanie z konkretnym leczeniem. Do monitorowania stężenia lipidów i glukozy we krwi służą ustalone wytyczne dotyczące leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć we 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. Głównymi działaniami niepożądanymi, jakie zgłaszano, były zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metaboliczne (zwiększone stężenia mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększone napięcie mięśniowe, 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 nieznannej etiologii. Powyższe wyniki nie powodują zmiany obecnych zaleceń krajowych dotyczących leczenia przeciwretrowirusowego kobiet w ciąży w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze znacznym niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na

bezobjawowe lub śladowe zakażenia oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich stanów 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*.

Jakiegokolwiek objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i wdrożenia odpowiedniego leczenia w razie konieczności.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest różny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

U pacjentów zakażonych HIV i jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B może wystąpić ciężkie zaostrzenie zapalenia wątroby związane z zespołem reaktywacji immunologicznej po rozpoczęciu leczenia przeciwretrowirusowego.

#### Martwica kości

Chociaż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, znaczną immunosupresją, zwiększonym 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.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zmniejszonej wydolności nerek, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Dunotrisin u pacjentów z tej grupy.

Produkt Dunotrisin zawiera laktozę jednowodną. Dlatego nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Wszystkie interakcje opisane po zastosowaniu emtrycytabiny lub tenofowiru dizoproksylu mogą występować po zastosowaniu obydwu tych substancji w jednym produkcie leczniczym. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Podczas jednoczesnego podawania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu ich farmakokinetyka w stanie stacjonarnym nie zmienia się w porównaniu z podawaniem każdego z tych produktów leczniczych oddzielnie.

Badania *in vitro* oraz kliniczne badania interakcji farmakokinetycznych wykazały, że istnieje małe prawdopodobieństwo interakcji zależnych od układu cytochromu CYP450 między emtrycytabiną w skojarzeniu z tenofowiru dizoproksylem a innymi produktami leczniczymi.

#### Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie

Ze względu na podobieństwo do emtrycytabiny, produktu Dunotrisin nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak lamiwudyna (patrz punkt 4.4).



Produkt Dunotrisin zawiera stałe dawki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu. Dlatego też nie należy go przyjmować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi którąkolwiek z tych substancji czynnych: emtrycytabinę lub tenofowiru dizoproksyl.

Produktu Dunotrisin nie należy przyjmować jednocześnie z adefowirem dipiwoksyłu.

*Dydanozyna:* Jednoczesne podawanie 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 emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z produktami leczniczymi zmniejszającymi wydolność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe (np. cydofowirem) może prowadzić do zwiększenia stężenia emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) jednocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

Należy unikać podawania produktu Dunotrisin 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 1 wymieniono interakcje zachodzące między emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem lub poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 x d.” i raz na dobę jako „1 x d.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufności.

**Tabela 1: Interakcje pomiędzy emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem lub poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi**

Produkty lecznicze wg grupy terapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia zmiana procentowa AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> , z 90% przedziałem ufności, jeśli jest dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z (emtrycytabiną 200 mg i tenofowiru dizoproksylem 245 mg)
<b>LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		
Atazanawir, rytonawir, fumaran tenofowiru dizoproksylu (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d., 300 mg 1 x 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%	Dostosowanie dawki nie jest zalecane. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy starannie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Atazanawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Darunawir, rytonawir, fumaran	Darunawir:	Dostosowanie dawki nie jest

tenofowiru dizoproksylu (300 mg 1 x d., 100 mg 1 x d., 300 mg 1 x d.)	AUC:↔ C <sub>min</sub> :↔  Tenofowir: AUC:↑22% C <sub>min</sub> :↑37%	zalecane. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy starannie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Darunawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
Lopinawir, rytonawir, fumaran tenofowiru dizoproksylu (400 mg 2 x d., 100 mg 2 x d., 300 mg 1 x 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)	Dostosowanie dawki nie jest zalecane. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy starannie monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
<b>NRTI</b>		
Dydanozyna, tenofowiru dizoproksyl	Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych 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 było związane 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 leczenia przeciwretrowirusowego w kilku badanych połączeniach leków stosowanych w leczeniu zakażeń HIV-1.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.4).
Dydanozyna, emtrycytabina	Nie badano interakcji.	
<b>LEKI PRZECIWWZAKAŻNE</b>		
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)		
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 x d., 400 mg 1 x d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg	Ledipaswir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84)	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego

<p>1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, fumaran tenofowiru dizoproksylu (200 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)<sup>1</sup></p>	<p>Cmin: ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58) Cmin: ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57)</p>	<p>podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem fumaranu tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem/sofosbuwirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, fumaran tenofowiru dizoproksylu (200 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18) Cmax: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania fumaranu tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem fumaranu tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania fumaranu 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>

	<p>Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59)  Cmax: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74)  Cmin: ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)</p>	
<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, fumaran tenofowiru dizoproksylu (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)</p>	<p>Ledipaswir:  AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25)  Cmax: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25)  Cmin: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Efawirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123)  Cmax: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104)  Cmin: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem fumaranu 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, fumaran tenofowiru dizoproksylu (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)</p>	<p>Ledipaswir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem fumaranu tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)	
Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + efawirenz, emtrycytabina, fumaran tenofowiru dizoproksylu (600 mg 1 × d., 200 mg 1 × d., 300 mg 1 × d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16)  Efawirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Emtrycytabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) Cmin: ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

<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

#### Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

*Emtrycytabina:* *In vitro*, emtrycytabina nie hamuje metabolizmu zachodzącego za pośrednictwem którejkolwiek z następujących izoenzymów ludzkiego CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 3A4. Emtrycytabina nie hamuje enzymu odpowiadającego za glukuronidację.

Znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne nie występują, gdy emtrycytabina jest podawana jednocześnie z indynawirem, zydowudyną, stawudyną lub famcyklowirem.

*Tenofowiru dizoproksyl:* Jednoczesne podawanie lamiwudyny, indynawiru, efawirenz, nelfinawiru lub sakwinawiru (wzmocnionego rytonawirem), metadonu, rybawiryny, ryfampicyny, adefowiru dipiwoksylu lub hormonalnego środka antykoncepcyjnego zawierającego norgestymat i etynyloestradiol z tenofowiru dizoproksylem nie powodowało żadnych znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych.

*Emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl:* Jednoczesne podawanie takrolimusu w skojarzeniu z emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem nie powodowało żadnych znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych.

#### **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 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/dzieci. Dlatego nie należy stosować produktu Dunotrisin podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlęta z reguły zaleca się, aby kobiety zakażone HIV w żadnym wypadku nie karmiły niemowląt piersią.

#### Płodność

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu 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 na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia zarówno emtrycytabiną, jak i tenofowiru dizoproksylem zgłaszano zawroty głowy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934, patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, których związek z emtrycytabiną i (lub) tenofowiru dizoproksylem uznano za możliwy lub prawdopodobny, 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.

U pacjentów otrzymujących tenofowiru dizoproksyl rzadko zgłaszano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek i zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconiego), czasami prowadzące do zmian w obrębie kości (rzadko przyczyniających się do złamań). U pacjentów otrzymujących emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Przerwanie stosowania produktu Dunotrisin u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu, zostały wymienione poniżej w tabeli 2 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 (> 1/10), często (> 1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100) i rzadko (> 1/10 000 do < 1/1 000).

**Tabela 2: Podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych związanych z poszczególnymi substancjami: emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem 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:	reakcje uczuleniowe	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>		
Bardzo często:		hipofosfatemia <sup>1</sup>
Często:	hiperglikemia, hipertriglicerydemia	
Niezbyt często:		hipokaliemia <sup>1</sup>
Rzadko:		kwasicza mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>		
Często:	bezsenność, niezwykle sny	
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>		
Bardzo często:	ból głowy	zawroty głowy
Często:	zawroty głowy	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>		
Bardzo często:	biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
Często:	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, bóle brzucha, niestrawność	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 kanalika bliższego nerki, w tym zespół Fanconiego
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:		osłabienie
Często:	ból, osłabienie	

<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 dizoprosylem.

<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 w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu, ale nie było ono obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny u 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 dizoprosylu. 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 dizoprosylu w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7,319).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

**Niewydolność nerek:** Ponieważ emtrycytabina i tenofowiru dizoprosyl mogą spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po przerwaniu stosowania tenofowiru dizoprosylu zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoprosylu. Pacjenci z ryzykiem niewydolności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci równocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoprosylu (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 związanych z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem.

#### *Parametry metaboliczne*

Masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi mogą ulegać zwiększeniu podczas leczenia przeciwwirusowego (patrz punkt 4.4).

*Zespół reaktywacji immunologicznej:* U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na bezobjawowe lub śladowe zakażenia oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), 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*

Brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

#### *Inne szczególne grupy pacjentów*

*Pacjenci w podeszłym wieku:* Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo zmniejszenia wydolności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:* Zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem, ponieważ tenofowiru dizoproksyl może wykazywać działanie neurotoksyczne (patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.2).

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

*Zaostrzenie zapalenia wątroby po zaprzestaniu leczenia:* U pacjentów zakażonych HIV z jednoczesnym zakażeniem 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 pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe leczenie 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 stosowane ogólnie; preparaty złożone zawierające leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV, kod ATC: J05AR03

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Emtrycytabina jest nukleozydowym analogiem cytydyny. Tenofowiru dizoproksyl w warunkach *in vivo* ulega przemianie do tenofowiru - analogu monofosforanu nukleozydu (nukleotydu) - monofosforanu adenozyiny. 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 trifosforan emtrycytabiny i difosforan tenofowiru. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno emtrycytabina jak i tenofowir mogą ulegać całkowitej fosforylacji, gdy znajdują się równocześnie w komórkach. Trifosforan emtrycytabiny oraz difosforan tenofowiru hamują kompetywnie odwrotną transkryptazę HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Zarówno trifosforan emtrycytabiny, jak i difosforan tenofowiru są słabymi inhibitorami występujących u ssaków polimeraz DNA, a w warunkach *in vitro* 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:* 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, ale 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 powoduje nieznacznie zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycytabinę, lamiwudynę i tenofowir.

Pacjenci, u których wirus HIV-1 wykazał 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (ang. *thymidine-analogue associated mutations*, TAM), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazywali mniejszą wrażliwość na tenofowiru dizoproksyl.

*Oporność in vivo (pacjenci dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo):* W otwartym, randomizowanym 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 dla 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/efawiranzem oraz w wirusie u 21 z 29 (72%) pacjentów w grupie porównawczej.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl i efawirenz (n=255) lub skojarzenie ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny (Combivir) podawane dwa razy na dobę i efawirenz raz na dobę (n=254). Pacjentom w grupie leczonej emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem podawano emtrycytabinę + tenofowiru dizoproksyl i efawirenz od 96. tygodnia do 144. tygodnia. Grupy wyodrębnione w wyniku randomizacji wykazywały w punkcie 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>). Pierwszorzędownym 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 odsetek pacjentów ze stężeniami RNA HIV-1 < 400 lub < 50 kopii/ml oraz zmianę liczby komórek CD4 w porównaniu z wartościami początkowymi.

Dane pierwszorzędowego punktu końcowego po 48 tygodniach pokazały, że skojarzenie emtrycytabiny, tenofoviru dizoproksylu i efawirenzu dawało większą skuteczność działania przeciwwirusowego w porównaniu ze skojarzeniem ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny (Combivir) z efawirenzem, jak pokazano w tabeli 3. Dane drugorzędowego punktu końcowego po 144 tygodniach są również przedstawione w tabeli 3.

**Tabela 3: Dane dotyczące skuteczności po 48 i 144 tygodniach na podstawie badania GS-01-934, w którym dotychczas nieleczonym przeciwretrowirusowo pacjentom zakażonym HIV-1 podawano emtrycytabinę, tenofoviru dizoproksyl i efawirenz**

	GS-01-934 Leczenie przez 48 tygodni		GS-01-934 Leczenie przez 144 tygodnie	
	Emtrycytabina + tenofoviru dizoproksyl + efawirenz	Lamiwudyna + zydowudyna + efawirenz	Emtrycytabina + tenofoviru 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%)	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%)	9% (2% do 17%)		8% (-1% do 17%)	
Srednia 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 otrzymującym emtrycytabinę, tenofoviru dizoproksyl i efawirenz podawano emtrycytabinę + tenofoviru dizoproksyl i efawirenz od 96. do 144. tygodnia.

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

a: test Van Elterena

W osobnym randomizowanym badaniu klinicznym (M02-418), stu dziewięćdziesięciu dorosłym, dotychczas nieleczonym przeciwretrowirusowo, podawano również raz na dobę emtrycytabinę i tenofoviru 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, u których stosowano schemat leczenia obejmujący 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> dla schematów leczenia zakładających podawanie lopinawiru i rytonawiru jeden i dwa razy na dobę.

Ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów jednocześnie zakażonych HIV i HBV sugeruje, że leczenie emtrycytabiną lub tenofowiru dizoproksylem w ramach skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej stosowanej w celu opanowania 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).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Biorównoważność jednej tabletki powlekanej 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 emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu osobom zdrowym, emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl wchłaniają się szybko, a 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 emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z posiłkiem powodowało opóźnienie wystąpienia maksymalnych stężeń tenofowiru o około trzy kwadransy i zwiększenie wartości AUC i C<sub>max</sub> tenofowiru o odpowiednio około 35% i 15%, gdy podawano lek z bogatym w tłuszcz lub lekkim posiłkiem, w porównaniu z podaniem na czczo. Aby zoptymalizować wchłanianie tenofowiru zaleca się przyjmowanie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z posiłkiem.

#### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny i tenofowiru oszacowano odpowiednio na około 1,4 l/kg i 800 ml/kg. Po doustnym podaniu emtrycytabiny lub tenofowiru dizoproksylu, emtrycytabina i tenofowir ulegają rozmieszczeniu w całym organizmie. W warunkach *in vitro* stopień wiązania się emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił < 4% i był niezależny od stężenia w przedziale 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 przedziale 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 sprzęganie z kwasem glukuronowym z utworzeniem 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani tenofowiru dizoproksyl, ani tenofowir nie są substratami 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 odpowiadającego za glukuronidację.

#### Eliminacja

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki z całkowitym odzyskaniem 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 wydalone w stanie niezmiennym 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 wydalenie kanalikowe stanowi ważną składową eliminacji tenofowiru. Po podaniu doustnym końcowy okres połowicznej eliminacji tenofowiru wynosi około 12 do 18 godzin.

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki emtrycytabiny ani tenofowiru 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 wykazano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce emtrycytabiny w zależności od pochodzenia etnicznego. Nie przeprowadzono swoistych badań farmakokinetyki tenofowiru w różnych grupach etnicznych.

#### Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka emtrycytabiny u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 4 miesięcy do 18 lat) jest na ogół podobna do obserwowanej u dorosłych. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki tenofowiru u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

#### Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dla emtrycytabiny i tenofowiru po jednoczesnym podaniu w postaci osobnych preparatów lub w postaci produktu złożonego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Parametry farmakokinetyczne zostały określone głównie po podaniu pojedynczych dawek 200 mg emtrycytabiny lub 245 mg tenofowiru dizoproksylu pacjentom niezakażonym 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; nieznaczna 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 nieznaczną, 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 nieznaczną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

Należy oczekiwać, że wydłużenie przerw między kolejnymi dawkami produktu zawierającego emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek spowoduje wystąpienie większych stężeń maksymalnych w osoczu i mniejszych wartości  $C_{\text{min}}$

w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy, narażenie na lek między 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.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 a 49 ml/min zaleca się modyfikację odstępów między kolejnymi dawkami emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu. Emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl nie są odpowiednie dla pacjentów z  $\text{CrCl} < 30$  ml/min ani dla pacjentów hemodializowanych (patrz punkt 4.2).

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 zaburzeniami czynności nerek. W podgrupie pacjentów z początkową wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min, otrzymujących dawkę raz na dobę, stwierdzono 2-4-krotne zwiększenie narażenia na tenofowir i pogarszającą się czynność nerek.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne było dostosowanie dawki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu.

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u osób niezakażonych HBV z różnym stopniem niewydolności wątroby. Farmakokinetyka emtrycytabiny u osób zakażonych HBV była na ogół podobna do występującej u osób zdrowych i u osób zakażonych HIV.

Pacjentom niezakażonym HIV z różnym stopniem nasilenia zaburzeń czynności wątroby, określonym według klasyfikacji Childa-Pugha-Turcotte'a (CPT), podano pojedynczą dawkę 245 mg tenofowiru dizoproksylu. U osób z zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka tenofowiru nie zmieniła się w sposób istotny, co sugeruje, że w ich przypadku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Średnie wartości (%CV)  $C_{\text{max}}$  oraz  $\text{AUC}_{0-4}$ , tenofowiru u osób z prawidłową czynnością wątroby wynosiły odpowiednio 223 (34,8%) ng/ml i 2,050 (50,8%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2,310 (43,5%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2,740 (44,0%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u osób z ciężką niewydolnością wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

*Emtrycytabina:* 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. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzone na szczurach, psach i małpach, gdzie narażenie było większe lub równe narażeniu występującemu w warunkach klinicznych i mogło mieć znaczenie w praktyce klinicznej, wykazały 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 pacjentów dorosłych; 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 zależne od leku zmniejszenie wchłaniania fosforanów w jelicie cienkim i możliwość wtórnego zmniejszenia się BMD.

W badaniach genotoksyczności uzyskano dodatnie wyniki w teście *in vitro* na komórkach chłoniaka myszy, 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 hodowlach 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 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 zmniejszyła wskaźnik przeżywalności 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:*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Skrobia żelowana (kukurydziana)  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian (E470b)

#### *Otoczka tabletki:*

Alkohol poliwinylowy (E1203)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Talk (E553b)  
Lak indygokarminy (E132)



## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata. Po pierwszym otwarciu: 30 dni w temperaturze poniżej 25°C.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętym pojemniku.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych oraz żel krzemionkowy jako pochłaniacz wilgoci w pojemniku HDPE, umieszczonym luzem wewnątrz butelki.

Opakowanie zewnętrzne (pudełko tekturowe) zawierające 30 (1x30) tabletek powlekanych 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**

Alvogen IPCo S.àr.l.  
5 Rue Heienhaff  
1736 Senningerberg  
Luksemburg

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

1.12.2018