

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ictastan, 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 300,6 mg tenofowiru dizoproksylu w postaci bursztynianu).

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 w kształcie kapsułek, gładkie po obu stronach, o wymiarach 19,3 mm x 8,8 mm ± 5%.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ictastan stanowi skojarzenie ustalonych dawek emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w postaci bursztynianu. Jest on wskazany do skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej dorosłych w wieku 18 lat i starszych, zakażonych HIV-1.

Wykaz korzyści, jakie daje skojarzenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w terapii przeciwretrowirusowej, oparto wyłącznie na wynikach badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna zostać rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Dorośli: Zalecana dawka produktu leczniczego Ictastan to jedna tabletki, przyjmowana doustnie, raz na dobę. Aby zoptymalizować wchłanianie tenofowiru, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Ictastan z posiłkiem. Nawet lekki posiłek poprawia wchłanianie tenofowiru z tabletki złożonej (patrz punkt 5.2).

W przypadku, gdy wskazane jest zaprzestanie leczenia jedną z substancji czynnych produktu leczniczego Ictastan lub gdy niezbędna jest modyfikacja dawkowania, można skorzystać z dostępnych na rynku leków zawierających samą emtrycytabinę lub sam tenofowiru dizoproksyl. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych tych leków.

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu leczniczego Ictastan i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt leczniczy Ictastan z posiłkiem i powrócić do poprzedniego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu

lecniczego Ictastan i minęło więcej niż 12 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Ictastan u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego Ictastan, nie jest konieczne przyjmowanie kolejnej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Brak dostępnych danych, na których można oprzeć zalecenia dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Jednakże, jeśli brak jest dowodów wskazujących na niewydolność nerek, nie zachodzi potrzeba zmiany zalecanej dawki dobowej dla dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek: Emtrycytabina i tenofowir wydalane są przez nerki i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zwiększa się narażenie na emtrycytabinę i tenofowir. Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). Nie oceniano długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min). Z tego powodu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, emtrycytabinę i tenofowir dizoprosylu należy stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści leczenia przeważają możliwe zagrożenia. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczna ścisła obserwacja 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 ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Lekkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min): Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu raz na dobę u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min): Podawanie emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu co 48 godzin jest zalecane w oparciu o dane farmakokinetyczne z modelowania pojedynczej dawki dla emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu, u pacjentów niezakażonych wirusem HIV, z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie: Emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu nie zaleca się pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz pacjentom wymagającym hemodializy, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu oraz emtrycytabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i w ich przypadku nie jest konieczne dostosowanie dawki tenofowiru dizoprosylu. Biorąc pod uwagę minimalny stopień metabolizmu leku przez wątrobę oraz drogę eliminacji przez nerki dla emtrycytabiny, jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne było dostosowanie dawki emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku przerwania podawania emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu pacjentom zakażonym jednocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), konieczne jest ścisłe monitorowanie tych pacjentów w celu wykrycia objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Tabletki powlekane Ictastan należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.

Jeżeli pacjenci mają trudności z połknięciem, tabletkę produktu leczniczego Ictastan 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.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne podawanie innych leków

Produktu leczniczego Ictastan nie należy przyjmować jednocześnie z innymi lekami zawierającymi emtrycytabinę, tenofovir dizoproksylu lub inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu leczniczego Ictastan nie należy przyjmować jednocześnie z adefowirem dipiwoksylu.

Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz 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 mających związek z dydanozyną (patrz punkt 4.5). Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem.

Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i 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 tenofowirem dizoproksylu 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 tenofovir dizoproksylu 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. Lamiwudyna i emtrycytabina mają bardzo podobną budowę, a farmakokinetyka i farmakodynamika tych leków również wykazuje podobieństwa. Dlatego też takie same problemy mogą być obserwowane podczas podawania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z trzecim analogiem nukleozydu.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących emtrycytabinę i tenofovir dizoproksylu lub u których stosuje się inną terapię przeciwretrowirusową, mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego też ich stan kliniczny powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją prowadzoną przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

Przenoszenie HIV

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

Zaburzenia czynności nerek

Emtrycytabina i tenofovir są głównie eliminowane przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego i poprzez czynne wydzielanie kanalikowe. Podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu, w praktyce klinicznej, obserwowano niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia

kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconi'ego) (patrz punkt 4.8).

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, jak również monitorowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) po 2–4 tygodniach leczenia, po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 3–6 miesięcy u pacjentów bez czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek.

U pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności nerek konieczne jest częstsze monitorowanie czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), w tym pacjenci poddawani hemodializie: Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu było badane tylko w bardzo ograniczonym stopniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min). U pacjentów z klirensiem kreatyniny 30–49 ml/min zalecane jest dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami nie jest optymalna i mogłaby prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Ponadto w małym badaniu klinicznym, w podgrupie pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min otrzymujących tenofowir dizoproksylu 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 emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, 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 pacjentów otrzymujących emtrycytabinę i tenofowir dizoproksylu z wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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).

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego emtrycytabinę i tenofowir dizoproksylu 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). 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 leczenia emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu. Przerwanie leczenia emtrycytabiną i tenofowirem 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 wielokrotnego ich stosowania, zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt Ictastan podaje się jednocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

U pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksylu w skojarzeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym rytonawirem lub kobicystatem zgłoszono występowanie większego 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 dokładnie rozważyć jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i wzmocnionego inhibitora proteazy.

Pacjenci zakażeni szczepami HIV-1 zawierającymi mutacje

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

Wpływ na kości

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano tenofowir dizoproksylu ze stawudyną 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 kości były znacząco wyższe w grupie przyjmującej tenofowir dizoproksylu. W tej grupie pacjentów do 96. tygodnia leczenia zmniejszenie gęstości mineralnej kości biodra było znacząco wyższe. Jednakże po 144 tygodniach nie obserwowano podwyższonego ryzyko złamań ani dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu 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 objawów niepożądanych ze strony wątroby.

W celu zapewnienia optymalnego schematu leczenia zakażenia HIV, u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), lekarze powinni uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące terapii 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). Ograniczone doświadczenie kliniczne wskazuje, że emtrycytabina i tenofowir dizoproksylu działają przeciwko HBV, kiedy stosowane są w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, aby opanować zakażenie 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 tenofowir 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.

Choroba wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby, nie zostało ustalone. Nie badano farmakokinetyki produktu Ictastan i emtrycytabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i u tych pacjentów nie jest konieczne dostosowanie dawkowania leku. Biorąc pod uwagę minimalny stopień metabolizmu emtrycytabiny przez wątrobę oraz drogę eliminacji przez nerki dla emtrycytabiny, jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne było dostosowanie dawki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 5.2).

U pacjentów 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.

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 niektórych przypadkach istnieją dowody, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie 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 zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Istnieją doniesienia na temat zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego wirusa HIV narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość, neutropenia) oraz zaburzenia metaboliczne (hiperlaktatemia, hiperlipazemia). Działania te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (hipertonia, drgawki, nietypowe zachowanie). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Wnioski te nie wpływają na aktualne krajowe zalecenia dotyczące stosowania terapii przeciwretrowirusowej u kobiet w ciąży mającej na celu zapobieganie transmisji wertykalnej wirusa HIV.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w momencie rozpoczęcia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny 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) ogniskowe 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.

Donoszono także o przypadkach występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak zgłaszany czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

U pacjentów zakażonych HIV, jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B, może wystąpić ciężkie zaostrzenie zapalenia wątroby związane z zespołem reaktywacji immunologicznej po rozpoczęciu terapii przeciwretrowirusowej.

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 HIV i (lub) w trakcie długotrwałej ekspozycji na skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza w przypadku bólu i sztywności stawów lub trudności z poruszaniem się.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w podeszłym wieku.

Produkt leczniczy Ictastan zawiera laktozę jednowodną. Dlatego też tego produktu leczniczego nie należy stosować 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

Ponieważ Ictastan zawiera emtrycytabinę i tenofowir dizoproksylu, każda z interakcji zidentyfikowanych dla tych substancji może dotyczyć produktu Ictastan. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

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

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie

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

Produkt leczniczy Ictastan 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 tenofowir dizoproksylu.

Produktu leczniczego Ictastan nie należy przyjmować jednocześnie z adefowirem dipiwoksylu.

Dydanozyna: Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Ictastan oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i tabela 1).

Produkty lecznicze wydane przez nerki: Ponieważ emtrycytabina i tenofowir są wydane głównie przez nerki, jednoczesne podawanie produktu leczniczego Ictastan z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o czynne wydzielanie kanalikowe (np. cydofowirem) może prowadzić do zwiększenia stężenia emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) jednocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

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

Inne interakcje

W tabeli 1, poniżej, wymieniono interakcje zachodzące między produktem leczniczym Ictastan lub jego poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.” i raz na dobę jako „1 × d.”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% przedziały ufności.

Tabela 1: Interakcje pomiędzy produktem leczniczym Ictastan lub jego poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Ictastan (200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofowiru dizoproksylu)
LEKI PRZECIWXAKAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Inhibitory proteazy		
Atazanawir/Rytonawir/ Tenofowir dizoproksylu (300 mg 1 × d./100 mg 1 × d./ 300 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10) Tenofowir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Atazanawir/Rytonawir/ Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Darunawir/Rytonawir/Tenofowir dizoproksylu (300 mg 1 × d./100 mg 1 × d./ 300 mg 1 × d.)	Darunawir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Darunawir/Rytonawir/ Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lopinawir/Rytonawir/Tenofowir dizoproksylu (400 mg 2 × d./100 mg 2 × d./ 300 mg 1 × d.)	Lopinawir/Rytonawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir/Rytonawir/ Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
NRTI		
Dydanozyna/Tenofowir dizoproksylu	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 tenofowirem dizoproksylu wiązało się z wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma kombinacjami do leczenia zakażenia HIV-1.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Ictastan i dydanozyny (patrz punkt 4.4).
Dydanozyna/Emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
LEKI PRZECIWWZAKAŻNE		
Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)		

<p>Ledipaswir/Sofosbuwir (90 mg/400 mg 1 × d.) + Atazanawir/Rytonawir (300 mg 1 × d./100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina/ Fumaran tenofowiru dizoproksylu (200 mg/ 300 mg 1 × d.)¹</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego 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 kobicytatem). 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/400 mg 1 × d.) + Darunawir/Rytonawir (800 mg 1 × d./100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina/ Fumaran tenofowiru dizoproksylu (200 mg/300 mg 1 × d.)¹</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)</p>	<p>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>Ledipaswir/ Sofosbuwir (90 mg/400 mg 1 × d.) + Efawirenz/Emtrycytabina/ Fumaran tenofowiru dizoproksylu (600 mg/200 mg/300 mg 1 × d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p>	<p>Nie zaleca się modyfikacji dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem fumaranu tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Ledipaswir/ Sofosbuwir (90 mg/400 mg 1 × d.) + Emtrycytabina/Rylpiwiryna/ Fumaran tenofowiru dizoproksylu (200 mg/25 mg/300 mg 1 × d.)</p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)</p>	<p>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>

Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + Efawirenz/Emtrycytabina/ Fumaran tenofowiru dizoproksylu (600 mg/200 mg/300 mg 1 × d.)	Sofosbuwir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
---	---	--

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

² Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.

Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

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

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

Tenofowir dizoproksylu: Jednoczesne podawanie lamiwudyny, indynawiru, efawirenu, nelfinawiru lub sakwinawiru (wzmocnionego rytonawirem), metadonu, rybawiryny, ryfampicyny, adefowiru dipiwoksyli lub hormonalnego środka antykoncepcyjnego zawierającego norgestymat i etynyloestradiol z tenofowirem dizoproksylu nie powodowało żadnej znaczącej klinicznie interakcji farmakokinetycznej.

Emtrycytabina i tenofowir dizoproksylu: Jednoczesne podawanie takrolimusu w skojarzeniu z emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu nie powodowało żadnej znaczącej klinicznie interakcji farmakokinetycznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane na podstawie ograniczonej liczby (300–1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu leczniczego w okresie ciąży nie wskazują, że emtrycytabina i tenofowir dizoproksylu wywołują wady rozwojowe lub wywierają toksyczny wpływ na płód i noworodka. 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 lub niemowląt. Dlatego produktu leczniczego Ictastan nie należy stosować 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 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 leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak poinformować pacjentów, że podczas leczenia zarówno emtrycytabiną, jak i tenofowirem dizoproksylu zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934, patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które uważa się, że mają możliwy lub prawdopodobny związek z emtrycytabiną i (lub) tenofowirem dizoproksylu, 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 tenofowir dizoproksylu, rzadko zgłaszano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek i zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconi'ego), 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 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 emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu 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 substancji czynnych 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 działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym 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 2: Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych związanych z poszczególnymi składnikami, emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu, oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Częstość występowania	Emtrycytabina	Tenofowir dizoproksylu
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>		
Często:	neutropenia	
Niezbyt często:	niedokrwistość ²	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>		
Często:	reakcje uczuleniowe	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>		
Bardzo często:		hipofosfatemia ¹
Często:	hiperglikemia, hipertrójglicerydemia	
Niezbyt często:		hipokaliemia ¹
Rzadko:		kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>		
Często:	bezsenność, niezwykle sny	
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>		
Bardzo często:	ból głowy	zawroty głowy
Często:	zawroty głowy	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>		
Bardzo często:	biegunka, nudności	biegunka, wymioty, nudności
Często:	zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, bóle brzucha, dyspepsja	bóle brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
Niezbyt często:		zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>		
Często:	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy, hiperbilirubinemia	zwiększona aktywność aminotransferaz
Rzadko:		stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>		
Bardzo często:		wysypka
Często:	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) ²	
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy ³	
Rzadko:		obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>		
Bardzo często:	zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	
Niezbyt często:		rabdomioliza ¹ , osłabienie mięśni ¹
Rzadko:		rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i rzadko przyczyniające się do złamań) ^{1,3} , miopatia ¹
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>		

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

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

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

³ To działanie niepożądane stwierdzono podczas nadzoru po wprowadzeniu leku 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 tenofowir dizoproksylu w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek: Ponieważ emtrycytabina i tenofowir 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 kanalikula bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu. Pacjenci z ryzykiem zaburzenia czynności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci jednocześnie otrzymujący produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym) są narażeni na zwiększone ryzyko niepełnego przywrócenia czynności nerek mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.4).

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

Parametry metaboliczne

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

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych wirusem HIV, z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny 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 wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania emtrycytabiny i tenofowiru u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością nerek: Ponieważ tenofowir dizoproksylu może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich pacjentów z niewydolnością nerek leczonych emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylu (patrz punkty 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 jednoczesnego zakażenia. Jednak, 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 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 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 i działanie farmakodynamiczne

Emtrycytabina jest nukleozydowym analogiem cytydyny. Tenofowir dizoproksylu 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: 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.

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, wykazali obniżoną wrażliwość na tenofowir dizoproksylu.

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

- Mutacja M184V/I rozwinęła się u 2 z 19 (10,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej emtrycytabinę/ tenofowir dizoproksylu/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+ tenofowirem dizoproksylu 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/tenofowirem dizoproksylu/efawiranzem oraz w wirusie u 21 z 29 (72%) pacjentów w grupie porównawczej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycytabinę, tenofowir dizoproksylu 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 tenofowirem dizoproksylu podawano emtrycytabinę/tenofowir 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 log₁₀ kopii/ml) i liczby komórek CD4 (233 i 241 komórek/mm³). 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 (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, tenofowir dizoproksylu i efawirenz

	GS-01-934 Leczenie przez 48 tygodni		GS-01-934 Leczenie przez 144 tygodnie	
	Emtrycytabina + tenofowir dizoproksylu + efawirenz	Lamiwudyna + zydowudyna + efawirenz	Emtrycytabina + tenofowir dizoproksylu + 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 ³)	+190	+158	+312	+271
Wartość p	0,002 ^a		0,089 ^a	
Różnica (95% CI)	32 (9 do 55)		41 (4 do 79)	

* Pacjentom leczonym emtrycytabiną, tenofowirem dizoproksylu i efawirenzem podawano emtrycytabinę/tenofowir 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 Elteren

W oddzielnym zrandomizowanym badaniu klinicznym (M02-418), stu dziewięćdziesięciu dorosłym dotychczas nieleczonym przeciwretrowirusowo podawano również raz na dobę emtrycytabinę i tenofowir dizoproksylu w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem, podawanymi raz lub dwa razy na dobę. W 48. tygodniu miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml wykazano u 70% pacjentów, poddanych schematowi leczenia obejmującemu lopinawir i rytonawir podawane raz na dobę i u 64% pacjentów, u których schemat leczenia obejmował lopinawir i rytonawir podawane dwa razy na dobę. Średnie zmiany liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowych wyniosły odpowiednio +185 komórek/mm³ i +196 komórek/mm³ dla schematów leczenia zakładających podawanie lopinawiru i rytonawiru jeden i dwa razy na dobę.

Ograniczone doświadczenie kliniczne uzyskane z udziałem pacjentów jednocześnie zakażonych HIV i HBV sugeruje, że leczenie emtrycytabiną lub tenofowirem dizoproksylu w ramach skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej, aby opanować zakażenia HIV, powoduje także zmniejszenie miana DNA HBV (odpowiednio zmniejszenie o 3 log₁₀ lub o 4 do 5 log₁₀) (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 tenofowir dizoproksylu zostają szybko wchłonięte, a tenofowir dizoproksylu 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 kwadranty i zwiększenie 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 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 zakresie 0,02-200 µg/ml. Stopień wiązania się tenofowiru z białkami osocza lub surowicy, w warunkach *in vitro*, wynosił mniej niż odpowiednio 0,7 i 7,2% w zakresie stężeń tenofowiru od 0,01 do 25 µg/ml.

Metabolizm

Metabolizm emtrycytabiny jest ograniczony. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) oraz glukuronidację prowadzącą do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani tenofowir dizoproksylu, 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 wydalonej 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 półtrwania w fazie 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, okres półtrwania w fazie 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 wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce związanych ze stosowaniem emtrycytabiny ze względu na pochodzenie etniczne. 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 emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Parametry farmakokinetyczne zostały określone głównie po podaniu pojedynczych dawek 200 mg emtrycytabiny lub 245 mg tenofowiru dizoproksylu pacjentom nie zakażonym HIV z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek. Stopień zaburzenia czynności nerek określono w oparciu o początkową wartość klirensu kreatyniny (CrCl) (prawidłowa czynność nerek przy CrCl > 80 ml/min; lekkie zaburzenia czynności przy CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenia czynności przy CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia czynności przy 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 lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Należy spodziewać się, że wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek spowoduje wystąpienie wyższych stężeń maksymalnych w osoczu oraz niższych wartości C_{min} w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Kliniczne następstwa tego zjawiska są nieznane.

U pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy, narażenie na lek pomiędzy zabiegami hemodializy znacznie wzrosło 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 przerw pomiędzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego Ictastan. Emtrycytabina i tenofowir dizoproksylu 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, występowało 2–4-krotnie zwiększone narażenie 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 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 zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, określonym według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a (CPT), podano pojedynczą dawkę 245 mg tenofowiru dizoproksylu. U osób z zaburzeniami czynności wątroby, farmakokinetyka tenofowiru nie uległa zasadniczym zmianom, co świadczy o tym, że w ich przypadku nie jest konieczne dostosowanie dawki. Średnie wartości (%CV) C_{max} oraz $\text{AUC}_{0-\infty}$ tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością 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 umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Tenofowir dizoproksylu: 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 ≥ 5 -krotnie większe od narażenia u dzieci i młodzieży lub dorosłych pacjentów; toksyczne oddziaływanie na kości występowało u młodych zakażonych małp, u których narażenie było bardzo duże po podaniu podskórnym (≥ 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 (UDS, ang. *unscheduled DNA synthesis*) w kulturach pierwotnych hepatocytów szczurzych. Natomiast w analizie *in vivo* mikrojąder w komórkach szpiku kostnego myszy wynik był ujemny.

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

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodu. Jednak tenofowir dizoprosyłu zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniach toksyczności okołoporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

Skojarzenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosyłu: Badania dotyczące genotoksyczności i toksyczności po podaniu wielokrotnym, 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
Skrobia żelowana kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Talk
Indygotyna, lak (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy
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 butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z wieczkiem z polipropylenu zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek powlekanych i pojemnik z HDPE z żelazem krzemionkowym

jako środkiem pochłaniającym wilgoć, umieszczonym luzem wewnątrz butelki.

Wielkości opakowań:

30 (1 x 30) tabletek powlekanych

90 (3 x 30) 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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23734

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.02.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.03.2017