

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine/Tenofovir STADA, 200 mg + 245 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 96 mg laktozy jednowodnej oraz 5,7 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Niebieskie tabletkę powlekane w kształcie kapsułki, gładkie po obu stronach. Wymiary tabletkę to 19,3 mm x 8,8 mm ± 5%.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

*Leczenie zakażenia HIV-1:*

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

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

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

Produkt Emtricitabine/Tenofovir STADA jest wskazany w połączeniu z zasadami bezpiecznego seksu w profilaktyce przedekspozycyjnej (ang. pre-exposure prophylaxis, PrEP) u dorosłych i młodzieży z grupy wysokiego ryzyka w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV-1 drogą płciową (patrz punkty 4,2, 4.4 i 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

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

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Emtricitabine/Tenofowir STADA wystąpiły wymioty, należy przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Emtricitabine/Tenofowir STADA, nie należy przyjmować drugiej dawki.

#### Szczególne grupy pacjentów

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

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

#### *Osoby dorosłe z niewydolnością nerek:*

Produkt Emtricitabine/Tenofowir STADA należy stosować tylko u osób z klirensem kreatyniny < 80 ml/min wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia. Patrz tabela 1.

**Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania u osób dorosłych z niewydolnością nerek**

	<b>Leczenie zakażenia HIV-1</b>	<b>Profilaktyka przedekspozycyjna</b>
Lekka niewydolność nerek (klirens kreatyniny 50–80 ml/min)	Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem raz na dobę (patrz punkt 4.4).	Ograniczone dane z badań klinicznych przemawiają za dawkowaniem raz na dobę u osób niezakażonych HIV-1, z klirensem kreatyniny 60-80 ml/min. Nie zaleca się stosowania u osób niezakażonych HIV-1, z klirensem kreatyniny < 60 ml/min, ponieważ nie był badany w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2).
Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min)	Podawanie co 48 godzin jest zalecane na podstawie danych farmakokinetycznych z modelowania pojedynczej dawki dla emtrycytabiny i dizoprosylu tenofowiru u pacjentów niezakażonych HIV, z różnym stopniem niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).	Produkt nie jest zalecany do stosowania w tej populacji.
Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie	Produkt nie jest zalecany, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych.	Produkt nie jest zalecany do stosowania w tej populacji.

#### *Dzieci i młodzież z niewydolnością nerek:*

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

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

*Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Emtricitabine/Tenofowir STADA u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu Emtricitabine/Tenofowir STADA z pożywieniem.

Tabletki powlekane można rozkruszyć i zawiesić w około 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego, po czym natychmiast zażyć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

#### Przenoszenie zakażenia HIV:

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

#### Pacjenci zakażeni HIV-1 z ukrytymi mutacjami

Należy unikać stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u pacjentów uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, którzy zakażeni są HIV-1 z mutacją K65R (patrz punkt 5.1).

#### Podstawowa strategia zapobiegania zakażeniu HIV-1

Emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl nie zawsze skutecznie zapobiega zakażeniu HIV-1. Czas do pojawienia się ochrony po rozpoczęciu stosowania produktu emtrycytabina/tenofowiru dizoproksylu nie jest znany.

Emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl należy stosować w profilaktyce przedekspozycyjnej jako część ogólnej strategii zapobiegania zakażeniu HIV-1 obejmującej stosowanie innych środków zapobiegających zakażeniu HIV-1 (takich jak: stałe i prawidłowe stosowanie prezerwatyw, znajomość statusu HIV-1, regularne badanie w celu wykrycia innych zakażeń przenoszonych drogą płciową).

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

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

Sama emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl nie stanowi pełnego schematu leczenia HIV-1, a u osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1 przyjmujących tylko emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl

zaobserwowano mutacje HIV-1 niosące oporność.

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

*Znaczenie przestrzegania zaleceń stosowania:*

Skuteczność emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu w zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV-1 ściśle wiąże się ze stopniem przestrzegania zaleceń, co wykazano na podstawie mierzalnego stężenia leku we krwi (patrz punkt 5.1). Należy w regularnych odstępach czasu informować osoby niezakażone HIV-1, aby ściśle przestrzegały zalecanego dobowego schematu dawkowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksyl.

Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu w profilaktyce przedekspozycyjnej u pacjentów zakażonych HBV lub HCV.

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

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

Przerwanie stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych HBV, którzy przerwali stosowanie emtrycytabiny/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.

Choroba wątroby

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

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

Wpływ na nerki i kości u osób dorosłych

#### Wpływ na nerki

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

#### *Monitorowanie parametrów nerkowych*

U wszystkich osób przed rozpoczęciem leczenia emtrycytabiną/tenofowiru dizoprosylem zakażenia HIV-1 lub zastosowania w profilaktyce przedekspozycyjnej zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny.

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

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

Patrz także punkt Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych poniżej.

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

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

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu było badane tylko w bardzo ograniczonym stopniu u pacjentów zakażonych HIV-1 z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 80$  ml/min). U pacjentów zakażonych HIV-1 z klirensiem kreatyniny 30–49 ml/min zalecane jest dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami nie jest optymalna i mogłaby prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Ponadto w małym badaniu klinicznym w podgrupie pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min, otrzymujących dizoprosyl tenofowiru 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/tenofowiru dizoprosylu u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 60$  ml/min należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka oraz ściśle obserwować czynność nerek. Dodatkowo należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie u pacjentów otrzymujących emtrycytabinę/tenofowiru dizoprosyl z wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie emtrycytabiny/tenofowiru dizoprosylu nie jest zalecane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) oraz u pacjentów wymagających hemodializy, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe

podczas stosowania tabletki złożonej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

*Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek w profilaktyce przedekspozycyjnej*  
Emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie badano u osób niezakażonych HIV-1 z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min i dlatego nie jest on zalecany do stosowania w tej populacji. Jeżeli u którejkolwiek osoby otrzymującej emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl w profilaktyce przedekspozycyjnej stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszy się do < 60 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). Jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się do < 60 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), należy rozważyć przerwanie stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu. Przerwanie stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

#### Wpływ na kości

Zmiany w obrębie kości, takie jak osteomalacja, które mogą się objawiać przedłużającym się lub nasilającym się bólem kości i które mogą rzadko przyczyniać się do złamań mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalika bliższego nerki wywołanymi tenofowirem dizoproksylem (patrz punkt 4.8).

Tenofowir dizoproksyl może także powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD).

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

#### *Leczenie zakażenia HIV-1:*

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego (GS-99-903) z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano dizoproksyl tenofowiru ze stawudyną, oba stosowane w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w obu leczonych grupach zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD biodra i kręgosłupa. W porównaniu do wartości początkowych w 144 tygodniu leczenia zmniejszenie wartości BMD kręgosłupa i zmiany w biomarkerach kośćca były znacząco większe w grupie przyjmującej dizoproksyl tenofowiru. W tej grupie pacjentów do 96 tygodnia leczenia zmniejszenie BMD biodra było znacząco większe. Jednakże w tym badaniu po 144 tygodniach nie wystąpiło zwiększone ryzyko złamań, brak też było dowodów wskazujących na znaczące pod względem klinicznym zmiany w obrębie kości.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowiru dizoproksylem stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Podsumowując, ze względu na zmiany w obrębie kości związane z tenofowirem dizoproksylem i ograniczona liczbą danych na temat odległych skutków wpływu tenofowiru dizoproksylu na stan kości i ryzyko złamań alternatywne schematy leczenia należy rozważyć u pacjentów z osteoporozą, narażonych na duże ryzyko złamań.

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

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

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

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

Stan osób, u których stosowana jest emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, powinien być ponownie oceniany na każdej wizycie w celu ustalenia, czy pozostają one w grupie wysokiego ryzyka zakażenia HIV-1. W przypadku długotrwałego stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu należy rozważyć ryzyko zakażenia HIV-1 w porównaniu z potencjalnym wpływem leku na nerki i kości.

#### *Wpływ na nerki*

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

### *Monitorowanie parametrów nerkowych*

Czynność nerek (klirens kreatyniny i stężenie fosforanów w surowicy) należy ocenić przed rozpoczęciem stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu w leczeniu HIV-1 lub w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej oraz należy monitorować w czasie jego stosowania, podobnie jak u osób dorosłych (patrz wyżej).

### *Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek*

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

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

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

### *Niewydolność nerek*

Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u osób w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek, a stosowanie należy przerwać u tych pacjentów, u których w czasie stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu rozwinie się niewydolność nerek.

### *Wpływ na kości*

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

W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży w czasie stosowania przez niego emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

Zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi może wystąpić podczas leczenia przeciwretrowirusowego. Zmiany takie mogą być częściowo powiązane z kontrolą choroby oraz stylem życia. W przypadku lipidów, w niektórych przypadkach odnotowano efekt leczenia, natomiast w przypadku zwiększenia masy ciała nie istnieją przekonujące dowody potwierdzające związek z jakimkolwiek konkretnym leczeniem. Monitorowanie stężenia lipidów i glukozy we krwi opiera się na ustanowionych wytycznych dotyczących leczenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć we właściwy sposób.

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

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą wpływać na czynność mitochondriów w różnym stopniu, co jest najsilniej uwidocznione 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; dotyczyło to głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te są

często przemijające. W rzadkich przypadkach zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy takie zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Wyniki te należy uwzględnić w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na analogi nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne nieznanego pochodzenia, szczególnie zaś objawy neurologiczne. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u kobiet w ciąży terapii przeciwwirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV.

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART, wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*.

Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i w razie konieczności, zastosowania odpowiedniego leczenia.

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

#### Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów zakażonych HIV-1 przyjmujących emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl lub u których stosowana jest inna terapia przeciwwirusowa mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego też ich stan powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

#### Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, 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.

#### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

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

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

U pacjentów zakażonych HIV-1 otrzymujących tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu z inhibitorem

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

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

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

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

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

*Równoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny:*

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

#### Leczenie trzema nukleozydami

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

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Substancje pomocnicze

Emtricitabine/Tenofovir STADA zawiera laktozę jednowodną i sól.

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ponieważ Emtricitabine/Tenofowir STADA zawiera emtrycyabinę i tenofowiru dizoproksyl, wszelkie interakcje rozpoznane podczas stosowania każdego z produktów leczniczych osobno mogą wystąpić w przypadku stosowania Emtricitabine/Tenofowir STADA. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w stanie stacjonarnym pozostała bez zmian, gdy emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl podawano łącznie w porównaniu do podawania każdego z produktów leczniczych osobno.

Badania *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetyki dotyczące interakcji wykazały, iż prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji zachodzących za pośrednictwem CYP450 między emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylem a innymi produktami leczniczymi jest niewielkie.

##### Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie

Produktu Emtricitabine/Tenofowir STADA nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl, tenofowiru alafenamid albo inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.4). Emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy przyjmować równocześnie z adefowiru dipiwoksylem.

*Dydanozyna*: Jednoczesne podawanie emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i Tabela 2).

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

Należy unikać podawania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Niektóre z nich to między innymi: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

##### Inne interakcje

W tabeli 2 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.” i raz na dobę jako „1 × d.”). W nawiasach podano przedziały ufności 90%, jeśli były dostępne.

**Tabela 2: Interakcje między emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksyl albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami a innymi produktami leczniczymi**

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z przedziałami ufności 90%, jeśli są dostępne (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z emtrycytabiną 200 mg i tenofowiru dizoproksylem 245 mg
<b>LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<b>Inhibitory proteazy</b>		
Atazanawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Atazanawir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10)  Tenofowir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększona ekspozycja 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.	
Duranawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	Daranawir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofowir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Daranawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lopinawir, rytonawir, tenofowiru dizoproksyl (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.)	Lopinawir, rytonawir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Lopinawir, rytonawir, emtrycytabina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
<b>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>		
Dydanozyna/tenofowiru dizoproksyl	Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na	Nie zaleca się jednoczesnego podawania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny (patrz punkt 4.4). Zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na dydanozynę 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 ze znacznym

	dydanozynę o 40-60%.	zmniejszeniem liczby komórek CD4, prawdopodobnie na skutek interakcji wewnątrzkomórkowej zwiększającej ilość fosforylowanej dydanozyny (tj. postaci aktywnej). Podawanie dydanozyny w zmniejszonej dawce 250 mg razem z tenofowiru dizoproksylem wiązało się z wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej podczas badań nad kilkoma skojarzeniami stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV-1.
Dydanozyna, emtrycytabina:	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	
Lamiwudyna/tenofowiru dizoproksyl	Lamiwudyna: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % to ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44 to ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofowir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 to ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↓ 96 to ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać równocześnie z lamiwudyną (patrz punkt 4.4).
Efawirenz/tenofowiru dizoproksyl	Efawirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 to ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9 to ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofowir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 to ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (↓ 6 to ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Nie jest wymagana modyfikacja dawki efawirenu.
<b>Leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)</b>		
Adefowiru dipiwoksyl /tenofowiru dizoproksyl	Adefowiru dipiwoksyl: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 to ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 13 to ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofowir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 to ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1 % (↓ 7 to ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać równocześnie z adefowiru dipiwoksylem (patrz punkt 4.4).
<b>Leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV)</b>		
Ledipaswir, sofosbuwir  (90 mg, 400 mg 1 × d.) + Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (200 mg, 245 mg 1 × d.) <sup>1</sup>	Ledipaswir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150)  Sofosbuwir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> :	Zwiększone stężenia tenofowiru w osoczu wynikające z jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i atazanawiru/rytonawiru mogą zwiększyć występowanie działań niepożądanych związanych z tenofowiru dizoproksylem, w tym zaburzeń czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z ledipaswirem/sofosbuwirem oraz substancją wzmacniającą właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawir lub kobicystat).  W przypadku braku innych możliwości skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności, stosując częstą obserwację czynności nerek (patrz punkt 4.4).

	<p>AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>Atazanawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>Rytonawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58)  C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57)</p>	
<p>Ledipaswir, sofosbuwir  (90 mg, 400 mg 1 × d.) +  Darunawir, rytonawir  (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) +  Emtrycytabina, tenofowiru  dizoproksyl  (200 mg, 245 mg 1 × d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipaswir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir:  AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18)  C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:  AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59)  C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74)</p>	<p>Zwiększone stężenia tenofowiru w osoczu wynikające z jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru/sofosbuwiru i darunawiru/rytonawiru mogą zwiększyć występowanie działań niepożądanych związanych z tenofowiru dizoproksylem, w tym zaburzeń czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z ledipaswirem/sofosbuwirem oraz substancją wzmacniająca właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawir lub kobicystat).</p> <p>W przypadku braku innych możliwości skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności, stosując częstą obserwację czynności nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	C <sub>min</sub> : ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)	
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg, 400 mg 1 × d.) + Efawirenz, emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl (600 mg, 200 mg, 245 mg 1 × d.)	Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)  Sofosbuwir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Efawirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtrycytabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowiru dizoproksylem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg, 400 mg 1 × d.) + Emtrycytabina, rylpiwiryna, Tenofowiru dizoproksyl (200 mg, 25 mg, 245 mg 1 × d.)	Ledipaswir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuwir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtrycytabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rylpiwiryna: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)	Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowiru dizoproksylem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

<p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + dolutegrawir (50 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Ledipaswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Dolutegrawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 do ↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61% (↑ 51 do ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115% (↑ 105 do ↑ 126)</p>	<p>Modyfikacja dawki nie jest wymagana. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 37 do ↑ 49) Welpataswir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 do ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41 do ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257 do ↑ 350) Atazanawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20 do ↑ 61) Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% (↑ 15 do ↑ 44) Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofowir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43 do ↑ 68)</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p>

	C <sub>min</sub> : ↑ 39% (↑ 31 do ↑ 48)	
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 do ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46 do ↓ 29) GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 35 do ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 do ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 45 do ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52% (↑ 45 do ↑ 59)</p>	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + lopinawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 200 mg 1 × d.) + emtrycytabina, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)	<p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29) GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41 do ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43 do ↑ 85)</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:</p>	Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).

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

	<p>Tenofowir:  AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94)  C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104)  C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</p>	
<p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + emtrycytabina, ryłpiwiryna, dizoproksyl tenofowiru (200 mg 1 × d., 25 mg 1 × d., 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Welpataswir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Rylpiwiryna:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Tenofowir:  AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46)  C<sub>max</sub>: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55)  C<sub>min</sub>: ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)</p>	<p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg 1 x d.)<sup>3</sup> + darunawir (800 mg 1 x d.) + rytonawir (100 mg 1 x d.) + emtrycytabina/dizoproksyl tenofowiru (200 mg/245 mg 1 x d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 30%  C<sub>min</sub>: nd.  GS--331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: nd.  Welpataswir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Woksylaprewir:  AUC: ↑ 143%  C<sub>max</sub>: ↑ 72%  C<sub>min</sub>: ↑ 300%  Darunawir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↓ 34%  Rytonawir:  AUC: ↑ 45%  C<sub>max</sub>: ↑ 60%  C<sub>min</sub>: ↔  Emtrycytabina:  AUC: ↔</p>	<p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania dizoproksylu tenofowiru, sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem dizoproksylu tenofowiru, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dizoproksylu tenofowiru podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem). Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p>

	<p>C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Tenofowir:  AUC: ↑ 39%  C<sub>max</sub>: ↑ 48%  C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	
<p>Sofosbuwir  (400 mg 1 × d.) +  Efawirenz, emtrycytabina,  tenofowiru dizoproksyl  (600 mg, 200 mg, 245 mg 1 × d.)</p>	<p>Sofosbuwir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 do  ↑ 10)  GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 do  ↑ 16)  Efawirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Emtrycytabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Tenofowir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 do ↑  45)  C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Nie jest konieczna modyfikacja dawki.</p>
<p>Rybawiryna/tenofowiru  dizoproksyl</p>	<p>Rybawiryna:  AUC: ↑ 26 % (↑ 20  to ↑ 32)  C<sub>max</sub>: ↓ 5 % (↓ 11 to  ↑ 1)  C<sub>min</sub>: NC</p>	<p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki rybawiryny.</p>
<p><b>Leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusa opryszczki</b></p>		
<p>Famcyklowir/emtrycytabina</p>	<p>Famcyklowir:  AUC: ↓ 9 % (↓ 16 to  ↓ 1)  C<sub>max</sub>: ↓ 7 % (↓ 22 to  ↑ 11)  C<sub>min</sub>: NC  Emtrycytabina:  AUC: ↓ 7 % (↓ 13 to  ↓ 1)  C<sub>max</sub>: ↓ 11 % (↓ 20 to  ↑ 1)  C<sub>min</sub>: NC</p>	<p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki famcyklowiru.</p>
<p><b>Leki przeciwpłatkowe</b></p>		
<p>Ryfampicyna/tenofowiru  dizoproksyl</p>	<p>Tenofowir:  AUC: ↓ 12 % (↓ 16  to ↓ 8)  C<sub>max</sub>: ↓ 16 % (↓ 22 to  ↓ 10)  C<sub>min</sub>: ↓ 15 % (↓ 12 to  ↓ 9)</p>	<p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki.</p>
<p><b>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b></p>		
<p>Norgestymat/etynyloestradiol/  tenofowiru dizoproksyl</p>	<p>Norgestymat:  AUC: ↓ 4 % (↓ 32 to  ↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↓ 5 % (↓ 27 to  ↑ 24)</p>	<p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki norgestymatu/  etynyloestradiolu.</p>

	<p>C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Etynyloestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 to ↑ 0) C<sub>max</sub>: ↓ 6 % (↓ 13 to ↑ 0) C<sub>min</sub>: ↓ 2 % (↓ 9 to ↑ 6)</p>	
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
Takrolimus/ tenofowiru dizoproksyl/emtrycytabina	<p>Takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 to ↑ 11) C<sub>max</sub>: ↑ 3 % (↓ 3 to ↑ 9) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 to ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 11 % (↓ 17 to ↓ 5) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 to ↑ 13) C<sub>max</sub>: ↑ 13 % (↑ 1 to ↑ 27) C<sub>min</sub>: NC</p>	Nie jest wymagana modyfikacja dawki takrolimusu.
<b>OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE</b>		
Metadon/tenofowiru dizoproksyl	<p>Metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 to ↑ 13) C<sub>max</sub>: ↑ 5 % (↓ 3 to ↑ 14) C<sub>min</sub>: NC</p>	Nie jest wymagana modyfikacja dawki metadonu.

NC = nie obliczono

nd. = nie dotyczy.

<sup>1</sup> Dane wygenerowane na podstawie jednoczesnego podawania ledipaswiru/sofosbuwiru. Podawanie naprzemienne (w odstępie 12 godzin) przyniosło podobne rezultaty.

<sup>2</sup> Główny krążący metabolit sofosbuwiru.

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

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Dane otrzymane na podstawie dużej liczby (powyżej 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, aby emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl wywoływały wady rozwojowe lub działały szkodliwie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu na rozród (patrz punkt 5.3). Można zatem rozważyć stosowanie emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

##### Karmienie piersią

Wykazano, że emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków lub dzieci. Dlatego emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia HIV na niemowlę zasadą jest zalecenie, aby kobieta zakażona HIV w żadnym wypadku nie karmiła piersią.

#### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu emtrycytabiny lub tenofowiru dizoproksylu na płodność.

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*Zakażenie HIV-1:* Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które uważa się, że mają możliwy lub prawdopodobny związek z emtrycytabiną i/lub tenofowiru dizoproksylem były nudności (12%) i biegunka (7%) w otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem osób dorosłych (GS-01-934, patrz punkt 5.1). W tym badaniu profil bezpieczeństwa emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu był zgodny z poprzednimi doświadczeniami z tymi lekami, gdy każdy z nich podawano z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

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

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane mające co najmniej możliwy związek z leczeniem z zastosowaniem substancji czynnych Emtricitabine/Tenofovir STADA, zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów zakażonych HIV-1, zostały wymienione poniżej w Tabeli 3 zgodnie z klasyfikacją układów narządowych oraz częstością. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

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

Częstość	Emtrycytabina	Tenofowiru dizoproksyl
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>		
Często:	neutropenia	
Niezbyt często:	anemia <sup>2</sup>	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>		

Często:	reakcja alergiczna	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>		
Bardzo często:		hipofosfatemia <sup>1</sup>
Często:	hiperglikemia, hipertrójglicydemia	
Niezbyt często:		hipokaliemia <sup>1</sup>
Rzadko:		kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>		
Często:	bezsennność, 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, ból brzucha, dyspepsja	ból 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 (zwiększona 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 niekiedy 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:		astenia
Często:	ból, astenia	

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

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

<sup>3</sup> To działanie niepożądane stwierdzono podczas nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów dorosłych lub u dzieci i młodzieży zakażonych HIV z zastosowaniem emtrycytabiny, ani w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem tenofowiru dizoproksylu lub programie rozszerzonego dostępu (ang. expanded access program, EAP) do tenofowiru dizoproksylu. Kategorię częstości występowania ustalono za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycytabinę w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n=1 563) lub tenofowiru dizoproksyl w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7319).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

*Zaburzenia czynności nerek:* Ponieważ emtrycytabina/tenofowiru dizoproksyl może spowodować uszkodzenie nerek, zaleca się monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu stosowania tenofowiru dizoproksylu zwykle obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie zaburzeń czynności kanalika bliższego nerki. Jednak u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1, wartość klirensu kreatyniny pozostała zmniejszona mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu. Pacjenci narażeni na ryzyko zaburzenia czynności nerek (jak 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).

#### *Kwasica mleczanowa*

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej występującej podczas stosowania dizoproksylu tenofowiru w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, tacy jak pacjenci ze zdekompensowaną chorobą wątroby lub pacjenci przyjmujący jednocześnie leki o znanym działaniu wywołującym kwasicę mleczanową, są narażeni

na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia dizoproksylem tenofowiru, w tym zgon.

#### *Interakcje z dydanozyną:*

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

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwtretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

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

W badaniu GS-US-104-0352, 89 pacjentów zakażonych HIV-1 z grupy dzieci i młodzieży z medianą

wieku 7 lat (zakres od 2 do 15 lat) otrzymywało dizoproksyl tenofowiru przez medianę 331 tygodni. Ośmiu z 89 pacjentów (9,0%) przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie dizoproksylem tenofowiru. U siedmiu pacjentów wartości szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR) wynosiły od 70 do 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Wśród tych pacjentów, u 3 stwierdzono klinicznie istotne zmniejszenie szacowanej wartości GFR w czasie leczenia, który poprawił się po odstawieniu dizoproksylu tenofowiru.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

*Osoby z zaburzeniami czynności nerek:* Ponieważ tenofowiru dizoproksyl może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u osób dorosłych z zaburzeniami czynności nerek leczonych emtrycytabiną/tenofowiru dizoproksylem (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u osób w wieku poniżej 18 lat z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

*Pacjenci jednocześnie zakażeni HIV/HBV lub HCV:* Profil działań niepożądanych emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u ograniczonej liczby zakażonych HIV pacjentów w badaniu GS-01-934, która była jednocześnie zakażona HBV (n=13) lub HCV (n=26) był podobny do tego, jaki obserwuje się u pacjentów zakażonych HIV bez innego równoczesnego zakażenia. 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 HBV po zaprzestaniu leczenia występowały kliniczne i laboratoryjne objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych produktu leczniczego jest istotne. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do 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

PL-02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy obserwować osobę w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HIV. Kod ATC: J05AR03

#### Mechanizm działania

Emtrycytabina jest nukleozydowym analogiem cytydyny. Tenofowiru dizoproksyl w warunkach *in vivo* ulega przemianie do tenofowiru – monofosforanu nukleozydu (nukleotydu) będącego analogiem 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 w warunkach in vitro:* Skojarzenie emtrycytabiny i tenofowiru wykazało synergiczne działanie przeciwwirusowe w warunkach *in vitro*. W badaniach nad skojarzeniem z inhibitorami proteazy oraz z analogami nukleozydowych i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy HIV obserwowano działanie addytywne do synergicznego.

#### Oporność

*In vitro:* Oporność obserwowano w badaniach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 w związku z rozwojem mutacji M184V/I w przypadku stosowania emtrycytabiny lub mutacji K65R w przypadku stosowania tenofowiru. Wirusy odporne na emtrycytabinę z mutacją M184V/I wykazywały oporność krzyżową na lamiwudynę, jednak zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Mutacja K65R może być również wyselekcjonowana przez abakawir lub dydanozynę i jest ona przyczyną zmniejszonej wrażliwości na te leki oraz na lamiwudynę, emtrycytabinę i tenofowir. Należy unikać stosowania tenofowiru dizoproksylu u pacjentów, którzy zakażeni są HIV-1 z mutacją K65R. Ponadto wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszenie wrażliwości na abakawir, emtrycytabinę, lamiwudynę i tenofowir.

Wirus HIV-1 wykazujący trzy lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (TAM, ang. thymidine-analogue associated mutations), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazał obniżoną wrażliwość na tenofowiru dizoproksyl.

#### *In vivo – leczenie HIV-1:*

W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) prowadzonym u pacjentów uprzednio nieleczonych, przeprowadzono genotypowanie na izolatach HIV-1 w surowicy pacjentów z potwierdzoną wartością HIV RNA > 400 kopii/ml w tygodniach 48, 96 lub 144 lub w momencie przedwczesnego zakończenia przyjmowania badanego leku. Do tygodnia 144:

- Mutacja M184V/I rozwinęła się w 2/19 (10,5%) izolatów pacjentów z grupy przyjmującej emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl, efawirenz oraz w 10/29 (34,5%) izolatów poddawanych analizie w grupie przyjmującej lamiwudynę, zydowudynę, efawirenz (wartość  $p < 0,05$ , dokładny Test Fishera porównujący grupę przyjmującą emtrycytabinę i tenofowiru

dizoproksyl do grupy przyjmującej lamiwudynę i zydowudynę, na podstawie wszystkich pacjentów).

- Żaden z poddanych analizie wirusów nie zawierał mutacji K65R ani K70E.
- Genotypowa oporność na efawirenz, głównie mutacja K103N, rozwinęła się w wirusie 13/19 (68%) pacjentów w grupie przyjmującej emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl, efawirenz oraz w wirusie 21/29 (72%) pacjentów w grupie porównawczej.

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

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

#### Dane kliniczne

*Leczenie zakażenia HIV-1:* W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) pacjenci dorośli zakażeni HIV-1 uprzednio nieleczeni przeciwretrowirusowo otrzymywali schemat leczenia emtrycytabiną, tenofowiru dizoproksylem i efawirenzem raz na dobę (n=255) lub stałe skojarzenie lamiwudyny i zydowudyny podawane dwa razy na dobę z efawirenzem podawanym raz na dobę (n=254). Pacjentom w grupie przyjmującej emtrycytabinę i tenofowiru dizoproksyl podawano emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksyl i efawirenz od tygodnia 96 do tygodnia 144. W ocenie wyjściowej, zrandomizowane grupy miały podobny średni poziom HIV-1 RNA w osoczu (5,02 i 5,00 log<sub>10</sub> kopii/ml) i liczbę komórek CD4 (233 i 241 komórek/mm<sup>3</sup>). Głównym punktem końcowym skuteczności w tym badaniu było osiągnięcie i utrzymanie potwierdzonych stężeń HIV-1 RNA < 400 kopii/ml w ciągu 48 tygodni. Drugorzędowe analizy skuteczności w okresie 144 tygodni objęły odsetek pacjentów ze stężeniem HIV-1 RNA < 400 lub < 50 kopii/ml oraz zmianę od oceny wyjściowej liczby komórek CD4.

Dane uzyskane w ramach oceny pierwszorzędnego punktu końcowego w tygodniu 48 wykazały, że skojarzenie emtrycytabiny, tenofowiru dizoproksylu i efawirenz zapewniło wyższą skuteczność przeciwwirusową w porównaniu do stałego skojarzenia lamiwudyny i zydowudyny z efawirenzem, co przedstawiono w Tabeli 4. Dane uzyskane w ramach oceny drugorzędowego punktu końcowego w tygodniu 144 również zostały przedstawione w Tabeli 4.

**Tabela 4: Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tygodniu 48 i 144 w badaniu GS-01-934, w ramach którego emtrycytabina, tenofowiru dizoproksyl i efawirenz podawano pacjentom uprzednio nieleczonym przeciwretrowirusowo zakażonych HIV-1**

GS-01-934 Leczenie przez 48 tygodni		GS-01-934 Leczenie przez 144 tygodnie	
Emtrycytabina+ tenofowiru dizoproksyl +efawirenz	Lamiwudyna+ zydowudyna+efawirenz	Emtrycytabina+ tenofowiru dizoproksyl +efawirenz*	Lamiwudyna+ zydowudyna+efawirenz

HIV-1 RNA < 400 kopii/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
wartość p	0,002**		0,004**	
różnica % (95%CI)	11% (4% do 19%)		13% (4% do 22%)	
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
wartość p	0,021**		0,082**	
różnica % (95%CI)	9% (2% do 17%)		8% (-1% do 17%)	
Średnia zmiana wartości wyjściowej liczby komórek CD4 (komórki/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 w grupie przyjmującej emtrycytabinę, tenofowiru dizoprosyl i efawirenz podawano emtrycytabinę/tenofowiru dizoprosyl i efawirenz od tygodnia 96 do tygodnia 144.

\*\* Wartość p oparta na teście Cochran-Mantel-Haenszela stratyfikowanym pod względem wyjściowej liczby komórek CD4 TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej (Time to Loss of Virologic Response)

a: Test van Elteren

W randomizowanym badaniu klinicznym (M02-418) 190 dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo leczono emtrycytabiną i tenofowiru dizoprosylem podawanymi raz na dobę w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem podawanymi raz lub dwa razy na dobę. W tygodniu 48 u 70% i 64% pacjentów uzyskano HIV-1 RNA < 50 kopii/ml po zastosowaniu schematów leczenia lopinawirem i ritonawirem odpowiednio raz oraz dwa razy na dobę. Średnia zmiana wyjściowej liczby komórek CD4 to +185 komórek/mm<sup>3</sup> i +196 komórek/mm<sup>3</sup> odpowiednio.

Ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV i HBV sugeruje, iż leczenie emtrycytabiną lub tenofowiru dizoprosylem w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej mające na celu kontrolę zakażenia HIV skutkuje zmniejszeniem HBV DNA (zmniejszenie odpowiednio o 3 log<sub>10</sub> lub o 4 do 5 log<sub>10</sub>) (patrz punkt 4.4).

*Profilaktyka przedekspozycyjna:* W badaniu iPrEx (CO-US-104-0288) oceniano emtrycytabinę/tenofowiru dizoprosyl lub placebo u 2499 mężczyzn niezakażonych HIV (lub kobiet transpłciowych) mających kontakty seksualne z mężczyznami i należących do grupy wysokiego ryzyka zakażenia HIV. Czas trwania dalszej obserwacji uczestników wyniósł 4237 osobo-lat. Charakterystykę początkową przedstawiono w tabeli 5.

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

	Placebo (n = 1248)	Emtrycytabina/tenofowiru dizoprosyl (n = 1251)
<b>Wiek (lata), średnia (SD)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Rasa, N (%)</b>		
Czarna/Afroamerykanie	97 (8)	117 (9)
Biała	208 (17)	223 (18)
Mieszana/inna	878 (70)	849 (68)
Azjatycka	65 (5)	62 (5)
<b>Pochodzenie hiszpańskie/latynoskie, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)

<b>Seksualne czynniki ryzyka w okresie przesiewowym</b>		
Liczba partnerów w ciągu ostatnich 12 tygodni, średnia (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI w ciągu ostatnich 12 tygodni, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI ze statusem HIV+ (lub nieznanym statusem) u partnera w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Udział w seksie transakcyjnym w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	510 (41)	517 (41)
Potwierdzony status HIV+ u partnera w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreaktywność w kierunku kiły, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej typu 2 w surowicy, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Wynik dodatni na obecność esterazy leukocytów w moczu, N (%)	22 (2)	23 (2)

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

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

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

	<b>Placebo</b>	<b>Emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl</b>	<b>Wartość p<sup>a,b</sup></b>
<b>Analiza mITT</b>			
Serokonwersje/N	83/1217	48/1224	0,002
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) <sup>b</sup>	42% (18%, 60%)		
<b>URAI w ciągu 12 tygodni przed okresem przesiewowym, analiza mITT</b>			
Serokonwersje/N	72/753	34/732	0,00349
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) <sup>b</sup>	52% (28%, 68%)		

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

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

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

<b>Kohorta</b>	<b>Wykrycie leku</b>	<b>Brak wykrycia leku</b>	<b>Zmniejszenie ryzyka względnego (dwustronny 95% CI)<sup>a</sup></b>
Uczestnicy HIV-dodatni	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Dobrane kontrolne osoby HIV-ujemne	63 (44%)	81 (56%)	-

<sup>a</sup> Zmniejszenie ryzyka względnego obliczone na podstawie incydentalnej (po okresie początkowym) serokonwersji w okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i w trakcie 8-tygodniowej dalszej obserwacji. Jedynie próbki od uczestników przydzielonych losowo do grupy otrzymującej emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl oceniano pod kątem wykrywalnego stężenia TDF-DP w osoczu lub wewnątrzkomórkowego.

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

przedstawiono w tabeli 8.

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

	Placebo (n = 1584)	Tenofowiru dizoprosyl 245 mg (n = 1584)	Emtrycytabina/Tenofowiru dizoprosyl (n = 1579)
<b>Wiek (lata), mediana (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Płeć, N (%)</b>			
Mężczyźni	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kobiety	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Kluczowa charakterystyka pary, N (%) lub mediana (Q1, Q3)</b>			
Małżeństwo z partnerem uczestniczącym w badaniu	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Wieloletnie zamieszkanie z partnerem uczestniczącym w badaniu	7,1 (3.0, 14.0)	7,0 (3.0, 13.5)	7,1 (3.0, 14.0)
Lata znajomości niezgodnego statusu	0,4 (0.1, 2.0)	0,5 (0.1, 2.0)	0,4 (0.1, 2.0)

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

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

	Placebo	Tenofowir dizoprosyl 245 mg	Emtricitabine/ tenofowiru dizoprosyl
<b>Serokonwersje / N<sup>a</sup></b>	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Częstość występowania na 100 osobo-lat (95% CI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

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

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

Obliczenie stężenia badanego leku	Liczba z próbek z wykrytym tenofowirem / całkowita liczba próbek (%)		Oszacowanie ryzyka dla ochrony HIV-1: Wykrycie tenofowiru względem braku wykrycia	
	Przypadek	Kohorta	Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	Wartość p
Grupa FTC/ tenofowiru dizoprosylu <sup>a</sup>	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81 %)	90% (56%, 98%)	0,002
Grupa Tenofowiru dizoprosylu	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001

a				
Podbadanie dotyczące przestrzegania zaleceń	Uczestnicy w podgrupie dotyczącej przestrzegania zaleceń <sup>b</sup>		Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI)	Wartość p
	Placebo	Tenofowir dizoproksyl 245 mg + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl		
Serokonwersje / N <sup>b</sup>	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100 % (87%, 100%)	< 0,001

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

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

### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

#### *zakażenia HIV-1 u dzieci i młodzieży*

Nie przeprowadzono badań klinicznych z emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1.

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

#### *Badania z emtrycytabiną*

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

#### *Badania z dizoproksylem tenofowiru*

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

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

leczenie dizoproksylem tenofowiru wyniki Z-score BMD zmniejszyły się o -0,341 dla kręgosłupa lędźwiowego i -0,458 dla całego ciała.

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

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

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

#### *Profilaktyka przedekspozycyjna u dzieci i młodzieży*

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Biorównoważność jednej tabletki powlekanej zawierającej emtrycytabinę/tenofowiru dizoproksyl

z jedną twardą kapsułką emtrycytabiny 200 mg i jedną tabletką powlekaną tenofowiru dizoproksylu 245 mg ustalono na podstawie podania pojedynczej dawki na czczo osobom zdrowym. Po podaniu doustnym emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu osobom zdrowym emtrycytabina i tenofowiru dizoproksyl są szybko wchłaniane, a tenofowiru dizoproksyl ulega przemianie do tenofowiru. Maksymalne stężenia emtrycytabiny i tenofowiru w osoczu obserwuje się w ciągu 0,5 do 3,0 godzin od podania dawki na czczo. Podawanie emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu z jedzeniem powodowało opóźnienie o około trzy kwadranty osiągnięcia maksymalnego stężenia tenofowiru oraz wzrost AUC i  $C_{max}$  tenofowiru odpowiednio o około 35% i 15% po podaniu z posiłkiem wysokotłuszczowym lub lekkim, w porównaniu do podania na czczo. Celem zapewnienia maksymalnego wchłaniania tenofowiru zaleca się przyjmowanie emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu najlepiej podczas jedzenia.

### Dystrybucja

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

### Biotransformacja

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

### Wydalenie

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki, a podana dawka jest całkowicie odzyskiwana z moczem (około 86%) oraz kałem (około 14%). Trzydzieści procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane z moczem w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres półtrwania emtrycytabiny w fazie eliminacji wynosi około 10 godzin.

Tenofowir jest głównie wydalany przez nerki, zarówno poprzez przesączanie, jak i w wyniku czynnego transportu kanalikowego, przy czym po podaniu dożylnym około 70-80% dawki jest wydalane w stanie niezmienionym z moczem. Pozorny klirens tenofowiru wynosił średnio około 307 ml/min. Klirens nerkowy szacuje się na około 210 ml/min, co przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, iż czynne wydalanie kanalikowe stanowi ważny element wydalania tenofowiru. Po podaniu doustnym okres półtrwania tenofowiru w fazie eliminacji wynosi około 12 do 18 godzin.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat) z zastosowaniem emtrycytabiny lub tenofowiru (w postaci tenofowiru dizoproksylu).

### Płeć

Farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru (w postaci tenofowiru dizoproksylu) jest podobna u mężczyzn i u kobiet.

### Pochodzenie etniczne

Nie określono istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce związanych z pochodzeniem etnicznym. Nie przeprowadzono swoistych badań farmakokinetyki tenofowiru w różnych grupach etnicznych.

### Dzieci i młodzież

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

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

### Zaburzenia czynności nerek:

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania emtrycytabiny i tenofowiru po równoczesnym stosowaniu oddzielnych preparatów lub stosowania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Parametry farmakokinetyczne zostały określone głównie na podstawie podawania pojedynczych dawek emtrycytabiny 200 mg lub tenofowiru dizoproksylu 245 mg osobom niezakażonym HIV z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek. Stopień zaburzenia czynności nerek został określony zgodnie z wyjściowym klirensiem kreatyniny (CrCl) (prawidłowa czynność nerek z CrCl > 80 ml/min; łagodne zaburzenie czynności nerek z CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenie czynności nerek z CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenie czynności nerek z CrCl = 10-29 ml/min).

Średnia ekspozycja na działanie emtrycytabiny (%CV) wzrosła z 12  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (25%) u osób z prawidłową czynnością nerek, do 20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6%), 25  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (23%) i 34  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (6%) u osób odpowiednio z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Średnia ekspozycja na działanie tenofowiru (%CV) wzrosła z 2 185  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (12%) u osób z prawidłową czynnością nerek, do 3 064  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (30%), 6 009  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (42%) i 15 985  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (45%) u osób odpowiednio z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Należy spodziewać się, iż podczas podawania emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu pacjentom zakażonym HIV-1 z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z uwzględnieniem wydłużonych przerw pomiędzy dawkami będą występować wyższe stężenia maksymalne w osoczu oraz niższe poziomy  $C_{\min}$  niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U osób w końcowym stadium niewydolności nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) wymagających hemodializy, ekspozycja na lek pomiędzy zabiegami hemodializy znacznie wzrastała w ciągu 72 godzin do 53  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (19%) dla emtrycytabiny, a w ciągu 48 godzin do 42 857  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (29%) dla tenofowiru.

Przeprowadzono niewielkie badanie kliniczne mające na celu ocenę bezpieczeństwa, działania przeciwwirusowego oraz farmakokinetyki tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z emtrycytabiną

u pacjentów zakażonych HIV z zaburzeniem czynności nerek. U podgrupy pacjentów z wyjściowym klirensiem kreatyniny między 50 a 60 ml/min otrzymujących dawkę raz na dobę wystąpiło 2-4-krotne zwiększenie ekspozycji na tenofowir oraz pogorszenie czynności nerek.

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka emtrycytabiny/tenofowiru dizoproksylu nie została poddana badaniom u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Farmakokinetyka emtrycytabiny nie została poddana badaniom u pacjentów niezakażonych HBV z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby. Farmakokinetyka emtrycytabiny u pacjentów zakażonych HBV była zasadniczo podobna do farmakokinetyki u osób zdrowych oraz pacjentów zakażonych HIV.

Doroślým osobom niezakażonym HIV z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, określonymi według klasyfikacji Childa-Pugha-Turcotte'a (CPT) podano pojedynczą dawkę 245 mg tenofowiru dizoproksylu. Farmakokinetyka tenofowiru nie uległa znacznej zmianie u osób z zaburzeniami czynności wątroby i w ich przypadku nie jest konieczna modyfikacja dawki. Średnie wartości (%CV) C<sub>max</sub> oraz AUC<sub>0-∞</sub> tenofowiru wynosiły u osób z prawidłową czynnością odpowiednio 223 ng/ml (34,8%) i 2050 ng•h/ml (50,8%) w porównaniu do 289 ng/ml (46,0%) i 2310 ng•h/ml (43,5%) u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz do 305 ng/ml (24,8%) i 2740 ng•h/ml (44,0%) 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 wielokrotnych dawek, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

*Tenofowiru dizoproksyl:* Niekliniczne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki uzyskane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek, przeprowadzonych na szczurach, psach i małpach, gdzie ekspozycja była większa lub równa ekspozycji w warunkach klinicznych, i mogące mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały toksyczne oddziaływanie na nerki i kościec oraz zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy. Toksyczne oddziaływanie na kościec rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną BMD (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kościec u młodych dorosłych szczurów i psów występowało, jeśli ekspozycja co najmniej 5-krotnie przewyższała ekspozycję u dzieci i młodzieży lub dorosłych; toksyczne oddziaływanie na kościec występowało u młodocianych zakażonych małp, u których bardzo wysoka ekspozycja została osiągnięta po podaniach podskórnych ( $\geq 40$ -krotności ekspozycji u pacjentów). Wyniki uzyskane w badaniach na szczurach i małpach wskazywały na związane z substancją zmniejszenie wchłaniania jelitowego fosforanów i możliwość wtórnego zmniejszenia się gęstości mineralnej kości.

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

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

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

*Skojarzenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu:* Badania genotoksyczności i toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek trwające jeden miesiąc lub krócej, z zastosowaniem skojarzenia tych dwóch składników nie wykazały nasilenia działania toksycznego w porównaniu do badań z zastosowaniem poszczególnych składników oddzielnie.

## **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)  
Indygotyna, lak (E132)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

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

Butelka z HDPE zawierająca pojemnik z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć oraz z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

Opakowanie zewnętrzne zawiera 1 butelkę x 30 tabletek powlekanych oraz 3 butelki 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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Niemcy

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

23629

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.12.2016

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

21.05.2021