

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Emtricitabine + Tenofovir Zentiva, 200 mg + 245 mg, tabletki powlekane

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (co odpowiada 300 mg tenofowiru dizoproksylu fumaranu lub 136 mg tenofowiru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera co najwyżej 9,53 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletką powlekana.

Niebieska, owalna, obustronnie wypukła tabletką powlekana bez linii podziału, o wymiarach około 19,35 mm × 9,75 mm.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

##### *Leczenie zakażenia HIV-1*

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

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

##### *Profilaktyka przedekspozycyjna*

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir Zentiva 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 leczniczym Emtricitabine + Tenofovir Zentiva powinna zostać rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

##### Dawkowanie

*Leczenie zakażenia HIV u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszym o masie ciała co najmniej 35 kg:*

Jedna tabletką, jeden raz na dobę.

*Zapobieganie zakażeniu HIV u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszym o masie ciała co najmniej 35 kg:*

Jedna tabletką, jeden raz na dobę.

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności 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 zaburzeniami czynności nerek*

Emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem należy stosować u osób z klirensiem kreatyniny <80 ml/min tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia. Patrz tabela 1.

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

|  | <b>Leczenie zakażenia HIV-1</b>   | <b>Profilaktyka przedekspozycyjna</b>   |
|--|---|---|
| Lekkie zaburzenie czynności 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 klirensiem kreatyniny 60-80 ml/min. Nie zaleca się stosowania u osób niezakażonych HIV-1, z klirensiem kreatyniny <60 ml/min, ponieważ lek nie był badany w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2). |
| Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) | Podawanie co 48 godzin zalecane jest na podstawie danych farmakokinetycznych wzorowanych na dawce pojedynczej u osób niezakażonych HIV, z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4). | Podawanie nie jest zalecane w tej populacji.  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie | Podawanie nie jest zalecane, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych. | Podawanie nie jest zalecane w tej populacji. |
|---|--|--|

#### Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności nerek

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir Zentiva z posiłkiem.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

#### Przenoszenie HIV

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

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

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

#### Podstawowa strategia zapobiegania zakażeniu HIV-1

Emtrycytabina z tenofowirem dizoproksylem nie zawsze skutecznie zapobiega zakażeniu HIV-1. Czas do pojawienia się ochrony po rozpoczęciu stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem nie jest znany.

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

Emtrycytabina z tenofowirem dizoproksylem nie stanowi pełnego schematu leczenia HIV-1, a u osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1 przyjmujących tylko emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem zaobserwowano mutacje HIV-1 niosące oporność.

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

### *Znaczenie przestrzegania zaleceń stosowania*

Skuteczność emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem 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 produktu Emtricitabine + Tenofovir Zentiva.

### 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 jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV) lekarze powinni uwzględniać aktualne wytyczne dotyczące leczenia zakażenia HIV.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem w profilaktyce przedekspozycyjnej u pacjentów zakażonych HBV lub HCV.

W przypadku jednoczesnego stosowania przeciwwirusowych produktów leczniczych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych tych leków. Patrz także „Stosowanie z ledipaswirem i sofosbuwirem lub sofosbuwirem i welpataswirem” poniżej.

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

Przerwanie stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir Zentiva u pacjentów zakażonych HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych HBV, którzy przerwali stosowanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir Zentiva, 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 i skuteczności emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby i nie jest u nich wymagana modyfikacja dawki. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Biorąc pod uwagę minimalny stopień metabolizmu produktu leczniczego przez wątrobę oraz drogę eliminacji emtrycytabiny przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby konieczne było dostosowanie dawki produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir Zentiva (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 skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości dotyczące czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. U tych pacjentów w przypadku wystąpienia objawów nasilenia się choroby wątroby należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

### Wpływ na nerki i kości u osób dorosłych

#### *Wpływ na nerki*

Emtrycytabina i tenofowir są głównie wydalane przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego i poprzez czynne wydzielanie kanalikowe. Podczas stosowania tenofowiru dizoproksylu 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 produktem Emtricitabine + Tenofovir Zentiva zakażenia HIV-1 lub zastosowania w profilaktyce przedekspozycyjnej zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny.

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

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

Patrz także punkt „Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych” poniżej.

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

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem 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, 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 z tenofowirem dizoproksylem. Przerwanie leczenia emtrycytabiną z tenofowirem dizoproksylem należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem 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 ewentualnie niewłaściwej

odpowiedzi. Ponadto w małym badaniu klinicznym w podgrupie pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min, otrzymujących tenofowir dizoproksyl w skojarzeniu z emtrycytabiną co 24 godziny, występowało 2–4-krotnie większa ekspozycja na tenofowir i pogarszająca się czynność nerek (patrz punkt 5.2). Z tego powodu, w przypadku stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir Zentiva u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka oraz ściśle monitorować czynność nerek. Dodatkowo należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie u pacjentów otrzymujących emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem z wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem 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 z tenofowirem dizoproksylem 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 z tenofowirem dizoproksylem w profilaktyce przedekspozycyjnej stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszy się do < 60 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki). Jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się do < 60 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), należy rozważyć przerwanie stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem. Przerwanie stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem należy również rozważyć w przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek, jeśli nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

#### *Wpływ na kości*

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

#### *Leczenie zakażenia HIV-1*

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

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

#### *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 z tenofowirem dizoproksylem 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 wpływu na nerki i kości związanego z długoterminowym stosowaniem tenofowiru dizoproksylu w leczeniu zakażenia HIV-1 u dzieci i młodzieży. Nie ma danych dotyczących długoterminowego wpływu na nerki i kości emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu stosowanych w profilaktyce przedekspozycyjnej u niezakażonej młodzieży (patrz punkt 5.1). Ponadto, nie można całkowicie potwierdzić odwracalności toksycznego wpływu na nerki po zakończeniu leczenia zakażenia HIV-1 tenofowirem dizoproksylem lub po zakończeniu stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w profilaktyce przedekspozycyjnej.

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

Stan pacjentów stosujących produkt Emtricitabine + Tenofovir Zentiva w profilaktyce przedekspozycyjnej należy ponownie ocenić podczas każdej wizyty lekarskiej, aby ustalić czy pozostają oni w grupie wysokiego ryzyka zakażenia HIV-1. Należy rozważyć ryzyko zakażenia HIV-1 względem potencjalnego wpływu produktu Emtricitabine + Tenofovir Zentiva na kości i nerki podczas długotrwałego stosowania.

### *Wpływ na nerki*

Działania niepożądane dotyczące nerek obejmujące zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki obserwowano u dzieci 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 produktu Emtricitabine + Tenofovir Zentiva w leczeniu zakażenia HIV-1 lub w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, a następnie monitorować w trakcie leczenia, podobnie jak u osób dorosłych (patrz wyżej).

### *Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek*

Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem 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 kanalikula bliższego nerki). W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości ze strony nerek, należy skonsultować się z nefrologiem, aby rozważyć przerwanie stosowania produktu Emtricitabine + Tenofovir Zentiva. Przerwanie leczenia produktem Emtricitabine + Tenofovir Zentiva 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).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u osób w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nie należy rozpoczynać stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek i należy je przerwać u tych pacjentów, u których w czasie stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem rozwinęły się zaburzenia czynności nerek.

### Wpływ na kości

Stosowanie tenofowiru dizoproksylu może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ zmian BMD związanych z tenofowirem dizoproksylem 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 podczas stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir Zentiva należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

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

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

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

### Zespół reaktywacji immunologicznej

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

### Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów zakażonych HIV-1 przyjmujących emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem lub u których stosowany jest inny rodzaj leczenia przeciwretrowirusowego mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego też ich stan powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.



### Martwica kości

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

### Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

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

Po rozpoczęciu stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach lub wielokrotnego ich stosowania zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych tenofowirem dizoproksylem i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir Zentiva podaje się jednocześnie z NLPZ, należy odpowiednio kontrolować czynność nerek.

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

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

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

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

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

### *Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu oraz dydanozyny*

Jednoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

### Leczenie trzema nukleozydami

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

### Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem emtrycytabiny z tenofowirem 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 produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir Zentiva u osób w podeszłym wieku.

### Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tablecie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

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

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

### Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

### *Dydanozyna*

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir Zentiva oraz dydanozyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i tabela 2).

### *Produkty lecznicze wydalone przez nerki*

Ponieważ emtrycytabina i tenofowir są wydalone głównie przez nerki, jednoczesne podawanie produktu Emtricitabine + Tenofovir Zentiva z produktami leczniczymi osłabiającymi czynność nerek lub konkurującymi o aktywne wydzielanie kanalikowe (np. cydofowirem) może prowadzić do zwiększenia stężenia emtrycytabiny, tenofowiru i (lub) jednocześnie podawanych produktów leczniczych w surowicy krwi.

Należy unikać podawania produktu Emtricitabine + Tenofovir Zentiva jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu. Niektóre z nich, ale nie

wszystkie, to: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

#### Inne interakcje

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

**Tabela 2: Interakcje pomiędzy produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir Zentiva albo jego składnikiem lub poszczególnymi składnikami i innymi produktami leczniczymi**

| Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego   | Wpływ na stężenia produktów leczniczych<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z 90% przedziałem ufności, jeśli dostępny (mechanizm)  | Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir Zentiva (200 mg emtrycytabiny, 245 mg tenofoviru dizoproksylu)  |
|---|--|---|
| <b>PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWKAZAŻNE</b>  |  |   |
| <b>Produkty lecznicze przeciwretrowirusowe</b>  |  |   |
| <b>Inhibitory proteazy</b>  |  |   |
| Atazanawir/rytonawir/tenofovir dizoproksyl<br>(300 mg 1 × d./100 mg 1 × d./<br>245 mg 1 × d.) | Atazanawir:<br>AUC: ↓ 25% (↓ 42 do ↓ 3)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 do ↑ 5)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 do ↑ 10)<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 37%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 34%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 29% | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofovir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Atazanawir/rytonawir/emtrycytabina  | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.   |   |
| Darunawir/rytonawir/tenofovir dizoproksyl<br>(300 mg 1 × d./<br>100 mg 1 × d.,/245 mg 1 × d.) | Darunawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 22%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 37%   | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofovir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Darunawir/rytonawir/emtrycytabina   | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.   |   |
| Lopinawir/rytonawir/tenofovir dizoproksyl<br>(400 mg 2 × d./100 mg 2 × d.,/<br>245 mg 1 × d.) | Lopinawir, rytonawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38)<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66)                    | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofovir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Lopinawir/rytonawir/emtrycytabina   | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.   |   |

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

| <b>LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE</b>   |   |  |
|--|---|--|
| <b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV)</b>  |   |  |
| Dipiwoksyl adefowiru/tenofowir<br>dizoproksyl  | <p>Dipiwoksyl adefowiru:<br/>AUC: ↓ 11% (↓ 14 do ↑ 7)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 0)<br/>C<sub>min</sub>: NO</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↓ 2% (↓ 5 do ↑ 0)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 1% (↓ 7 do ↑ 6)<br/>C<sub>min</sub>: NO</p>   | Produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir Zentiva nie należy podawać jednocześnie z dipiwoksylem adefowiru (patrz punkt 4.4).   |
| <b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV)</b>  |   |  |
| Ledipaswir/sofosbuwir<br>(90 mg/400 mg 1 × d.) +<br>atazanawir/rytonawir<br>(300 mg/100 mg 1 × d.) +<br>emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl<br>(200 mg/245 mg 1 × d.) <sup>1</sup> | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>Atazanawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>Rytonawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57)</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru i sofosbuwiru oraz atazanawiru i rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem i sofosbuwirem i produktami leczniczymi wzmacniającymi właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie leczenie skojarzone należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg 1 × d.) + darunawir/rytonawir (800 mg/100 mg 1 × d.) + emtrycytabina/tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1 × d.)<sup>1</sup></p> | <p><b>Ledipaswir:</b><br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Sofosbuwir:</b><br/>AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p><b>GS-331007<sup>2</sup>:</b><br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Darunawir:</b><br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Rytonawir:</b><br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p><b>Emtrycytabina:</b><br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofowir:</b><br/>AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru i sofosbuwiru oraz darunawiru i rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z ledipaswirem i sofosbuwirem i produktami leczniczymi wzmacniającymi właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia, takie leczenie skojarzone należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
|--|--|---|

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

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>Ledipaswir/sofosbuwir<br/>(90 mg/400 mg 1 × d.)<br/>+ dolutegrawir (50 mg 1 × d.)<br/>+ emtrycytabina/ tenofowir<br/>dizoproksyl<br/>(200 mg/245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup><br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegrawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 65% (↑ 59 do ↑ 71)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 61% (↑ 51 do ↑ 72)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 115% (↑ 105 do ↑ 126)</p> | <p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki. Zwiększona ekspozycja na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
|--|--|--|



|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>Sofosbuwir/welpataswir<br/>(400 mg/100 mg 1 × d.)<br/>+ atazanawir/rytonawir<br/>(300 mg/100 mg 1 × d.)<br/>+ emtrycytabina/tenofowir<br/>dizoproksyl<br/>(200 mg/245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 37 do ↑ 49)</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↑ 142% (↑ 123 do ↑ 164)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41 do ↑ 71)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257 do ↑ 350)</p> <p>Atazanawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20 do ↑ 61)</p> <p>Rytonawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 29% (↑ 15 do ↑ 44)</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43 do ↑ 68)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 31 do ↑ 48)</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i atazanawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4)</p> |
|---|---|--|

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

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>Sofosbuwir, welpataswir<br/>(400 mg/100 mg 1 × d.)<br/>+ lopinawir/rytonawir<br/>(800 mg/200 mg 1 × d.)<br/>+ emtrycytabina/ tenofowir<br/>dizoproksyl<br/>(200 mg/245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41 do ↓ 17)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43 do ↑ 85)</p> <p>Lopinawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rytonawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 42% (↑ 27 do ↑ 57)<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu wskutek równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru i lopinawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Takie skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
|--|---|--|

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>Sofosbuwir/welpataswir (400 mg/100 mg 1 × d.)<br/>+ raltegrawir (400 mg 2 × d.)<br/>+ emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegrawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 21% (↓ 58 do ↑ 48)</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 45)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 46% (↑ 39 do ↑ 54)<br/>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 tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
| <p>Sofosbuwir/welpataswir (400 mg/100 mg 1 × d.)<br/>+ efawirenz/emtrycytabina/ tenofowir dizoproksyl (600 mg/200 mg/245 mg 1 × d.)</p>                  | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36)<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>Efawirenz:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104)<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</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>Sofosbuwir/welpataswir<br/>(400 mg/100 mg 1 × d.)<br/>+ emtrycytabina/rylpiwiryna/<br/>tenofowir dizoprosyl<br/>(200 mg/25 mg/245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rylpiwiryna:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46)<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55)<br/>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 tenofowiru dizoprosylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
|---|--|--|

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>Sofosbuwir/welpataswir/woksyłaprewir<br/>(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/tenofowir dizoproksyl (200 mg/245 mg 1 x d.)</p> | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 30%<br/>C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>GS--331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: nd.</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Woksyłaprewir:<br/>AUC: ↑ 143%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 72%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir:<br/>AUC: ↑ 45%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 60%<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 39%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 48%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p> | <p>Zwiększone stężenie tenofowiru w osoczu w wyniku równoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru/welpataswiru/woksyłaprewiru i darunawiru/rytonawiru może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem tenofowiru dizoproksylu, w tym zaburzenia czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podawanego z sofosbuwirem/welpataswirem/woksyłaprewirem i środkiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością i często monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
|---|---|--|

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>Sofosbuwir<br/>(400 mg 1 × d.) +<br/>efawirenz/emtrycytabina/tenofowir<br/>dizoproksyl<br/>(600 mg/200 mg/245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16)</p> <p>Efawirenz:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45)<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> | <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p>           |
| <p>Rybawiryne/tenofowir dizoproksyl</p>   | <p>Rybawiryne:<br/>AUC: ↑ 26% (↑ 20 do ↑ 32)<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 5% (↓ 11 do ↑ 1)<br/>C<sub>min</sub>: NO</p>  | <p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki rybawiryny.</p> |

| <b>Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi opryszczki</b> |  |  |
|---|--|--|
| Famcyklowir/emtrycytabina                                 | Famcyklowir:<br>AUC: ↓ 9% (↓ 16 do ↓ 1)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 22 do ↑ 11)<br>C <sub>min</sub> : NO<br><br>Emtrycytabina:<br>AUC: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 1)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 20 do ↑ 1)<br>C <sub>min</sub> : NO   | Nie jest wymagana modyfikacja dawki famcyklowiru.                    |
| <b>Leki przeciwprątkowe</b>                               |  |  |
| Ryfampicyna/tenofowir dizoproksyl                         | Tenofowir:<br>AUC: ↓ 12% (↓ 16 do ↓ 8)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22 do ↓ 10)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12 do ↓ 9)  | Nie jest wymagana modyfikacja dawki.                                 |
| <b>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>                     |  |  |
| Norgestymat/etynyloestradiol/<br>tenofowir dizoproksyl    | Norgestymat:<br>AUC: ↓ 4% (↓ 32 do ↑ 34)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 do ↑ 24)<br>C <sub>min</sub> : NO<br><br>Etynyloestradiol:<br>AUC: ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 0)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 do ↑ 0)<br>C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 do ↑ 6)  | Nie jest wymagana modyfikacja dawki norgestymatu, etynyloestradiolu. |
| <b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>                              |  |  |
| Takrolimus/tenofowir<br>dizoproksyl/emtrycytabina         | Takrolimus:<br>AUC: ↑ 4% (↓ 3 do ↑ 11)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 do ↑ 9)<br>C <sub>min</sub> : NO<br><br>Emtrycytabina:<br>AUC: ↓ 5% (↓ 9 do ↓ 1)<br>C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 do ↓ 5)<br>C <sub>min</sub> : NO<br><br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 6% (↓ 1 do ↑ 13)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 27)<br>C <sub>min</sub> : NO | Nie jest wymagana modyfikacja dawki takrolimusu.                     |
| <b>OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE</b>                       |  |  |
| Metadon/tenofowir dizoproksyl                             | Metadon:<br>AUC: ↑ 5% (↓ 2 do ↑ 13)<br>C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 do ↑ 14)<br>C <sub>min</sub> : NO  | Nie jest wymagana modyfikacja dawki metadonu.                        |

NO = nie obliczono.

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

<sup>2</sup> Główny metabolit sofosbuwiru we krwi.

<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

Duża liczba danych (ponad 1000 kobiet w ciąży) dotycząca zastosowań produktu leczniczego w okresie ciąży nie wskazuje, że emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl wywołują wady rozwojowe lub działają szkodliwie na płód i noworodka. Badania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego powodu



można rozważyć stosowanie produktu Emtricitabine + Tenofovir Zentiva w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

#### *Tenofovir dizoproksyl*

W piśmiennictwie wykazano, że ekspozycja na dizoproksyl tenofowiru w trzecim tryestrze ciąży zmniejsza ryzyko przeniesienia HBV z matki na dziecko, jeśli dizoproksyl tenofowiru jest podawany matkom, jako uzupełnienie immunoglobuliny przeciwko HBV i szczepionki przeciwko HBV podawanych noworodkom.

W trzech kontrolowanych badaniach klinicznych łącznie 327 kobiet w ciąży z przewlekłym zakażeniem HBV otrzymywało dizoproksyl tenofowiru (245 mg) raz na dobę od 28. do 32. tygodnia ciąży do upływu 1 - 2 miesięcy po porodzie; kobiety i ich dzieci były objęte obserwacją przez okres do 12 miesięcy po porodzie. W zebranych danych nie pojawił się żaden sygnał bezpieczeństwa.

#### Karmienie piersią

Wykazano, że emtrycytabina i tenofowir przenikają do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir Zentiva nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

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

#### Płodność

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

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

##### *Zakażenie HIV-1*

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

##### *Profilaktyka przedekspozycyjna*

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

### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

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

**Tabela 3: Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych związanych z poszczególnymi składnikami emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.**

| Częstość występowania               | Emtrycytabina   | Tenofowir dizoproksyl                         |
|-------------------------------------|---|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  |   |   |
| <i>Często</i>                       | neutropenia   |   |
| <i>Niezbyt często</i>               | niedokrwistość <sup>2</sup>   |   |
| Zaburzenia układu immunologicznego  |   |   |
| <i>Często</i>                       | reakcje uczuleniowe   |   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |   |   |
| <i>Bardzo często</i>                |   | hipofosfatemia <sup>1</sup>                   |
| <i>Często</i>                       | hiperglikemia,<br>hipertrójglicerydemia   |   |
| <i>Niezbyt często</i>               |   | hipokaliemia <sup>1</sup>                     |
| <i>Rzadko</i>                       |   | kwasica mleczanowa                            |
| Zaburzenia psychiczne               |   |   |
| <i>Często</i>                       | bezsennaść,<br>nietypowe sny  |   |
| Zaburzenia układu nerwowego         |   |   |
| <i>Bardzo często</i>                | ból głowy   | zawroty głowy                                 |
| <i>Często</i>                       | zawroty głowy   | ból głowy                                     |
| Zaburzenia żołądka i jelit          |   |   |
| <i>Bardzo często</i>                | biegunka,<br>nudności   | biegunka,<br>wymioty,<br>nudności             |
| <i>Często</i>                       | zwiększona aktywność<br>amylazy, w tym amylazy<br>trzustkowej,<br>zwiększona aktywność lipazy<br>w surowicy,<br>wymioty,<br>ból brzucha,<br>dyspepsja | bóle brzucha,<br>rozdęcie brzucha,<br>wzdęcia |
| <i>Niezbyt często</i>               |   | zapalenie trzustki                            |

| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              |  |   |
|---|--|---|
| <i>Często</i>                                     | zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy, hiperbilirubinemia                           | zwiększona aktywność aminotransferaz  |
| <i>Rzadko</i>                                     |  | stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |  |   |
| <i>Bardzo często</i>                              |  | wysypka   |
| <i>Często</i>                                     | wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) <sup>2</sup> |   |
| <i>Niezbyt często</i>                             | obrzęk naczynioruchowy <sup>3</sup>  |   |
| <i>Rzadko</i>                                     |  | obrzęk naczynioruchowy  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |  |   |
| <i>Bardzo często</i>                              | zwiększona aktywność kinazy kreatynowej  |   |
| <i>Niezbyt często</i>                             |  | rabdomioliza <sup>1</sup> , osłabienie mięśni <sup>1</sup>  |
| <i>Rzadko</i>                                     |  | rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i rzadko przyczyniające się do złamań) <sup>1,3</sup> , miopatia <sup>1</sup>  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |  |   |
| <i>Niezbyt często</i>                             |  | zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki w tym zespół Fanconi'ego   |
| <i>Rzadko</i>                                     |  | niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) <sup>3</sup> , moczówka prosta pochodzenia nerkowego |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       |  |   |
| <i>Bardzo często</i>                              |  | astenia   |
| <i>Często</i>                                     | ból, astenia   |   |

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

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

<sup>3</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny z udziałem dorosłych ani w badaniach klinicznych z zastosowaniem emtrycytabiny z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV, ani w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, ani w programie rozszerzonego dostępu do tenofowiru dizoproksylu. Kategorię częstości występowania oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycytabinę w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (n = 1 563) lub tenofowir dizoproksyl w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w programie rozszerzonego dostępu (n = 7 319).

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zaburzenia czynności nerek*

Ponieważ emtrycytabina z tenofowirem dizoproksylem 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 z ryzykiem niewydolności nerek (w tym pacjenci, u których od początku istniały czynniki ryzyka zaburzeń czynności nerek, pacjenci z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz pacjenci jednocześnie otrzymujący produkty lecznicze wykazujące działanie nefrotoksyczne) 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.

### *Parametry metaboliczne*

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

### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

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

### *Martwica kości*

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

## Dzieci i młodzież

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

(n = 46), leczono emtrycytabiną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Dodatkowo do działań niepożądanych, które obserwowano u osób dorosłych, stwierdzono, że niedokrwistość (9,5%) i przebarwienia 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 tenofowiru dizoproksylu 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 tenofowir dizoproksyl (n = 93) albo placebo lub czynny komparator (n = 91) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi przez 48 tygodni (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane zaobserwowane u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie tenofowirem dizoproksylem były spójne z zaobserwowanymi w badaniach klinicznych dotyczących tenofowiru dizoproksylu z udziałem osób dorosłych (patrz punkt 4.8 Tabela z podsumowaniem działań niepożądanych i 5.1).

U dzieci i młodzieży zaobserwowano zmniejszenie wartości BMD. U młodzieży zakażonej HIV-1 (w wieku od 12 do < 18 lat) wyniki Z-score BMD zaobserwowane u uczestników otrzymujących tenofowir dizoproksyl 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 tenofowir dizoproksyl 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 tenofowir dizoproksyl przez średnio 331 tygodni. Ośmiu z 89 pacjentów (9%) przerwało badanie lekiem z powodu działań niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie tenofowirem dizoproksylem. 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, która poprawiła się po odstawieniu tenofowiru dizoproksylu.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby z zaburzeniem czynności nerek*

Ponieważ tenofowir dizoproksyl może powodować nefrotoksyczność, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich osób dorosłych z zaburzeniem czynności nerek otrzymujących produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir Zentiva (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir Zentiva u osób w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### *Pacjenci jednocześnie zakażeni HIV/HBV lub HCV*

Profil działań niepożądanych emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u ograniczonej liczby pacjentów zakażonych HIV, u których występowało jednoczesne zakażenie HBV (n = 13) lub HCV (n = 26), w badaniu GS-01-934 był podobny do tego, jaki obserwuje się u pacjentów zakażonych HIV bez jednoczesnego zakażenia. Jednakże, jak należało się spodziewać w tej populacji pacjentów, zwiększenie aktywności AspAT oraz AlAT występowało częściej niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

##### *Zaostrzenie zapalenia wątroby po zaprzestaniu leczenia*

U pacjentów zakażonych HBV po zaprzestaniu leczenia stan kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych wskazywały objawy zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań

niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

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

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia HIV.

Kod ATC: J05AR03

##### Mechanizm działania

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

Emtrycytabina i tenofowir ulegają fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc odpowiednio trójfosforan emtrycytabiny i dwufosforan tenofowiru. Badania *in vitro* wykazały, że zarówno emtrycytabina jak i tenofowir mogą ulegać pełnej fosforylacji, gdy znajdują się jednocześnie w komórkach. Trójfosforan emtrycytabiny oraz dwufosforan tenofowiru hamują kompetycyjnie odwrotną transkryptazę HIV-1, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

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

##### *Działanie przeciwwirusowe in vitro*

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

## Oporność

*In vitro*: W warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 obserwowano oporność na emtrycyabinę ze względu na rozwój mutacji M184V/I lub na tenofowir w przypadku mutacji K65R. Wirusy odporne na emtrycyabinę z mutacją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Mutacja K65R może być również wyselekcjonowana przez abakawir lub dydanozynę i jest ona przyczyną obniżonej wrażliwości na te produkty lecznicze oraz na lamiwudynę, emtrycyabinę i tenofowir. Należy unikać stosowania tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R. Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycyabinę, lamiwudynę i tenofowir. HIV-1 wykazujący 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (ang. *thymidine-analogue associated mutations*, TAM), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, wykazał zmniejszoną wrażliwość na tenofowir dizoproksyl.

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

- Mutacja M184V/I rozwinęła się u 2 z 19 (10,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej emtrycyabinę z tenofowirem dizoproksylem z efawirenzem oraz u 10 z 29 (34,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej lamiwudynę, zydowudynę i efawirenz (wartość  $p < 0,05$ , test dokładności Fishera porównujący grupę leczoną emtrycyabiną z tenofowirem dizoproksylem z grupą leczoną lamiwudyną i zydowudyną spośród wszystkich pacjentów).
- Żaden z analizowanych wirusów nie wykazywał mutacji K65R lub K70E.
- Oporność genotypowa na efawirenz, zwłaszcza mutacja K103N, rozwinęła się w wirusie u 13 z 19 (68%) pacjentów w grupie leczonej emtrycyabiną z tenofowirem dizoproksylem i efawiranzem oraz w wirusie u 21 z 29 (72%) pacjentów w grupie porównawczej.

*In vivo – profilaktyka przedekspozycyjna*: Próbkę osocza z 2 badań klinicznych z udziałem osób niezakażonych HIV-1, iPrEx i Partners PrEP, analizowano pod kątem 4 wariantów HIV-1 z ekspresją substytucji aminokwasów (tj. K65R, K70E, M184V i M184I), które potencjalnie powodują oporność na tenofowir lub emtrycyabinę. 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 emtrycyabinę z tenofowirem dizoproksylem i u 1 z 8 uczestników w grupie otrzymującej placebo.

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

## Dane kliniczne

### *Leczenie zakażenia HIV-1*

W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo dorośli pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycyabinę z tenofowirem dizoproksylem i efawirenzem ( $n = 255$ ) lub skojarzenie ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny podawane dwa razy na dobę i efawirenz raz na dobę ( $n=254$ ). Pacjentom w grupie

leczonej emtrycytabiną i tenofowirem dizoproksylem podawano emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem i efawirenz od 96. tygodnia do 144. tygodnia. Zrandomizowane grupy wykazywały w momencie początkowym podobną medianę stężenia RNA HIV-1 w osoczu (5,02 i 5,00 log<sub>10</sub> kopii/ml) i liczby komórek CD4 (233 i 241 komórek/mm<sup>3</sup>). Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności dla niniejszego badania było osiągnięcie i utrzymanie potwierdzonych stężeń RNA HIV-1 < 400 kopii/ml przez 48 tygodni. Drugorzędowe analizy skuteczności przez 144 tygodnie obejmowały stosunek pacjentów ze stężeniami RNA HIV-1 < 400 lub < 50 kopii/ml oraz zmianę liczby komórek CD4 w porównaniu do wartości początkowych.

Dane dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego po 48 tygodniach pokazały, że skojarzenie emtrycytabiny, tenofowiru dizoproksylu i efawirenzu wykazały przewagę skuteczności działania przeciwwirusowego w porównaniu ze skojarzeniem ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny z efawirenzem, jak pokazano w tabeli 4. Dane drugorzędowego punktu końcowego po 144 tygodniach są również przedstawione w tabeli 4.

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

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

\* Pacjentom leczonym emtrycytabiną, tenofowirem dizoproksylem i efawirenzem podawano emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem i efawirenz od 96. do 144. tygodnia.

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

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

<sup>a</sup> Test Van Elteren'a



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

Ograniczone doświadczenie kliniczne uzyskane z udziałem pacjentów jednocześnie zakażonych HIV i HBV sugeruje, że leczenie emtrycyabiną lub tenofowirem dizoproksylem w ramach skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, aby opanować zakażenie HIV, powoduje zmniejszenie miana DNA HBV (odpowiednio zmniejszenie o 3 log<sub>10</sub> lub o 4 do 5 log<sub>10</sub>) (patrz punkt 4.4).

#### *Profilaktyka przedekspozycyjna*

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

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

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

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

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

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

|   | Placebo        | Emtrycytabina z tenofowirem dizoproksylem | Wartość p <sup>a, b</sup> |
|---|----------------|---|---------------------------|
| <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                                    | 0,0349                    |
| 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)**

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

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

W badaniu klinicznym Partners PrEP (CO-US-104-0380) oceniano emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem, tenofowir 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) | Tenofowir dizoproksyl 245 mg (n = 1584) | Emtrycytabina z tenofowirem dizoproksylem (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 emtrycyabinę z tenofowirem dizoproksylem, a wskaźnik serokonwersji HIV-1 u kobiet wyniósł 0,95/100 osobo-lat ekspozycji na emtrycyabinę z tenofowirem dizoproksylem. 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<br>dizoproksyl<br>245 mg | Emtrycytabina<br>z tenofowirem<br>dizoproksylem |
|--|-------------------|------------------------------------|---|
| <b>Serokonwersje / N<sup>a</sup></b>                 | 52/1578           | 17/1579                            | 13/1576   |
| Częstość występowania na 100 osobo-lat               | 1,99 (1,49; 2,62) | 0,65 (0,38; 1,05)                  | 0,50 (0,27; 0,85)                               |
| Zmniejszenie ryzyka względnego (95% CI) <sup>b</sup> | —                 | 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<br>badanego leku               | Liczba próbek z wykrytym<br>tenofowirem / całkowita liczba próbek<br>(%) |  | Oszacowanie ryzyka dla ochrony HIV-1:<br>Wykrycie tenofowiru względem braku<br>wykrycia |           |
|--|--|--|---|-----------|
|  | Przypadek  | Kohorta  | Zmniejszenie<br>ryzyka względnego<br>(95% CI)   | Wartość p |
| Grupa<br>FTC/tenofowir<br>dizoproksyl <sup>a</sup> | 3 / 12 (25%)   | 375 / 465 (81%)  | 90% (56%;98%)   | 0,002     |
| Grupa tenofowiru<br>dizoproksylu <sup>a</sup>      | 6 / 17 (35%)   | 363 / 437 (83%)  | 86% (67%; 95%)  | < 0,001   |
| Poddanie<br>dotyczące<br>przestrzegania<br>zaleceń | Uczestnicy w podgrupie dotyczącej<br>przestrzegania zaleceń <sup>b</sup> |  | Zmniejszenie<br>ryzyka względnego<br>(95% CI)   | Wartość p |
|  | Placebo  | Tenofowir dizoproksyl<br>245 mg +<br>emtrycytabina<br>z tenofowirem<br>dizoproksylem |   |           |
| Serokonwersje / N <sup>b</sup>                     | 14 / 404<br>(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 tenofowir dizoproksyl w dawce 245 mg lub emtrycyabinę z tenofowirem dizoproksylem. Oceniano jedynie próbki pobrane z grupy przypadków lub kohorty od uczestników poddanych randomizacji do grupy otrzymującej tenofowir

dizoprosyl w dawce 245 mg lub emtrycyabinę z tenofowirem dizoprosylem 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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie zostało ustalone.

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

Nie przeprowadzono badań klinicznych emtrycytabiny z tenofowirem dizoprosylem z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoprosylem oceniono na podstawie badań przeprowadzonych gdy podawano emtrycyabinę i tenofowir dizoprosyl jako pojedyncze składniki.

#### *Badania z emtrycytabiną*

U niemowląt i dzieci w wieku powyżej 4 miesięcy, u większości pacjentów przyjmujących emtrycyabinę 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 tenofowirem dizoprosylem*

W badaniu GS-US-104-0321, 87 wcześniej leczonych pacjentów zakażonych HIV-1 w wieku od 12 do < 18 lat otrzymywało tenofowir dizoprosyl ( $n = 45$ ) lub placebo ( $n = 42$ ) w skojarzeniu z optymalnym schematem podstawowym (ang. *optimised background regimen*, OBR) przez 48 tygodni. Ze względu na ograniczenia badania, korzyść ze stosowania tenofowiru dizoprosylu 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 tenofowirem dizoprosylem albo placebo, w stanie wyjściowym 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. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby) wyniosły -0,215 i -0,165 dla wyniku Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,254 i -0,179 dla wyniku Z-score BMD dla całego ciała, odpowiednio dla grupy tenofowiru dizoprosylu i placebo. Średni odsetek poprawy BMD był mniejszy w grupie tenofowiru dizoprosylu w porównaniu z grupą placebo. W 48. tygodniu u sześciorga nastolatków w grupie tenofowiru dizoprosylu oraz u jednego nastolatka w grupie placebo stwierdzono znaczne zmniejszenie wartości BMD dla kręgosłupa lędźwiowego (zdefiniowane jako zmniejszenie > 4%). Wśród 28 pacjentów otrzymujących przez 96 tygodni leczenie tenofowirem dizoprosylem 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 tenofowirem dizoprosylem ( $n = 48$ ), a w drugiej kontynuować pierwotny schemat ( $n = 49$ ) przez 48 tygodni. W 48. tygodniu, u 83% pacjentów w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoprosylu 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 tenofowir dizoprosyl. Po wykluczeniu brakujących danych w 48. tygodniu u 91% pacjentów w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoprosylu 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 wartości BMD. U pacjentów otrzymujących leczenie tenofowirem dizoproksylem albo stawudyną lub zydowudyną, w stanie wyjściowym 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. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy randomizowanej) wyniosły 0,032 i 0,087 dla wyniku Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,184 i -0,027 dla wyniku Z-score BMD dla całego ciała, odpowiednio dla grupy tenofowiru dizoproksylu i stawudyny lub zydowudyny. Średni odsetek poprawy dla kości kręgosłupa lędźwiowego w 48. tygodniu był podobny w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu oraz w grupie terapeutycznej stawudyny lub zydowudyny. Całkowity przyrost masy kostnej był mniejszy w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu w porównaniu z grupą terapeutyczną stawudyny lub zydowudyny. U jednego uczestnika otrzymującego tenofowir dizoproksyl zaobserwowano znaczące (> 4%) zmniejszenie 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 tenofowir dizoproksyl 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 tenofowir dizoproksyl przerwało badanie lekiem z powodu działań niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie tenofowirem dizoproksylem (mediana ekspozycji na tenofowir dizoproksyl wyniosła 331 tygodni).

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

Oczekuje się, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem w profilaktyce przedekspozycyjnej u młodzieży przestrzegającej dobowego dawkowania są podobne do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dorosłych, którzy w takim samym stopniu przestrzegali zaleceń dotyczących stosowania. Nie jest znany potencjalny wpływ długotrwałego stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem 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 z tenofowirem dizoproksylem, z jedną kapsułką twardą emtrycytabiny 200 mg i jedną tabletką powlekaną tenofowiru dizoproksylu 245 mg ustalono po podaniu zdrowym osobom na czczo pojedynczej dawki. Po podaniu doustnym emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu osobom zdrowym, emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl zostają szybko wchłonięte, zaś tenofowir dizoproksyl ulega przemianie do tenofowiru. Maksymalne stężenia emtrycytabiny i tenofowiru w surowicy obserwowano w ciągu 0,5 do 3 godzin po podaniu na czczo. Podanie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu z posiłkiem powodowało opóźnienie wystąpienia maksymalnych stężeń tenofowiru o około trzy kwadransy i zwiększeniem wartości AUC i  $C_{max}$  tenofowiru o odpowiednio około 35% i 15%, gdy podawano produkt leczniczy z bogatym w tłuszcz lub lekkim posiłkiem, w porównaniu z podaniem na czczo. Aby zoptymalizować wchłanianie tenofowiru zaleca się przyjmowanie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu najlepiej z posiłkiem.

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji emtrycytabiny i tenofowiru oszacowano odpowiednio na około 1,4 l/kg i 800 ml/kg. Po doustnym podaniu emtrycytabiny lub tenofowiru dizoproksylu, emtrycytabina i tenofowir ulegają rozmieszczeniu w całym organizmie. W warunkach *in vitro* stopień wiązania się emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił < 4% i był niezależny od stężenia w

zakresie 0,02-200 µg/ml. Stopień wiązania się tenofowiru z białkami osocza lub surowicy w warunkach *in vitro* wynosił mniej niż odpowiednio 0,7 i 7,2% w zakresie stężeń tenofowiru od 0,01 do 25 µg/ml.

#### Metabolizm

Metabolizm emtrycytabiny jest ograniczony. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) oraz glukuronidację prowadzącą do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani tenofowir dizoprosyl, ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów cytochromu CYP450. Ani emtrycytabina, ani tenofowir w warunkach *in vitro* nie hamowały metabolizmu leków zachodzącego za pośrednictwem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 biorących udział w biotransformacji produktów. Ponadto emtrycytabina nie hamuje transferazy urydyno-5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronidację.

#### Eliminacja

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

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

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki emtrycytabiny ani tenofowiru (stosowanego w postaci tenofowiru dizoprosylu) u osób w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat).

#### Płeć

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

#### Pochodzenie etniczne

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

#### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki emtrycytabiny i tenofowiru dizoprosylu 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 otrzymujących doustnie tenofowir dizoprosyl w dawce 245 mg na dobę lub tenofowir dizoprosyl w dawce 6,5 mg/kg mc. na dobę do czasu uzyskania dawki maksymalnej 245 mg było podobne, jak narażenie obserwowane u dorosłych otrzymujących tenofowir dizoprosyl w dawce 245 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki tenofowiru dizoprosylu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Farmakokinetyka emtrycytabiny u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 4 miesięcy do 18 lat) jest na ogół podobna do obserwowanej u dorosłych.

Na podstawie podobnego narażenia na emtrycytabinę i tenofowir u młodzieży i dorosłych zakażonych HIV-1 oraz podobnego narażenia na emtrycytabinę i tenofowir u dorosłych pacjentów zakażonych

i niezakażonych HIV-1, należy spodziewać się, że farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru (podawanego w postaci tenofowiru dizoproksylu) będzie podobna u młodzieży zakażonej i niezakażonej HIV-1.

#### Zaburzenie czynności nerek

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

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na emtrycytabinę (%CV) zwiększyło się z 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  do 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  i 34 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u osób odpowiednio z lekkim, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na tenofowir (%CV) zwiększyło się z 2 185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  do 3 064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 6 009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  i 15 985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  u osób odpowiednio z lekkim, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Należy spodziewać się, że wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych HIV-1 z umiarkowaną niewydolnością nerek spowoduje wystąpienie wyższych stężeń maksymalnych w osoczu oraz niższych wartości  $C_{\min}$  w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U osób w końcowym stadium niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy, narażenie na produkt leczniczy pomiędzy zabiegami hemodializy znacznie wzrastała w ciągu 72 godzin do 53 (19%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  dla emtrycytabiny, a w ciągu 48 godzin do 42 857 (29%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  dla tenofowiru.

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

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

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

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

223 (34,8%) ng/ml i 2 050 (50,8%) ng•h/ml w porównaniu z 289 (46,0%) ng/ml i 2 310 (43,5%) ng•h/ml u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) ng•h/ml u osób z ciężką niewydolnością wątroby.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Emtrycytabina

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

#### Tenofowir dizoproksyl

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

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

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

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

#### Skojarzenie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu

Badania dotyczące genotoksyczności i podania wielokrotnego, trwające miesiąc lub krócej, z zastosowaniem skojarzenia tych dwóch substancji czynnych, nie wykazały nasilania się działania toksycznego w porównaniu z badaniami poszczególnych substancji czynnych tego produktu leczniczego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna



Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka hydrofobowa koloidalna  
Talk  
Magnezu stearynian

Otoczka: Opadry II Blue 85F30675 o składzie: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenku (E 171), makrogol 3350, talk, indygotyna, lak (E 132)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata  
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 30 dni.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.  
Po pierwszym otwarciu butelki przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć w pojemniku z HDPE, z zakrętką z PP z wkładką uszczelniającą z Aluminium i z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:  
30 tabletek powlekanych  
90 (3x30) tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania i usuwania produktu leczniczego**

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

Otwarcie butelki następuje przez naciśnięcie wieczka zabezpieczającego przed dziećmi i przekręcenie go w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

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

Zentiva k.s.,  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praga 10  
Republika Czeska

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

Pozwolenie nr 24333

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.10.2017

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

08/2020