

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas, 200 mg + 245 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny (*Emtricitabinum*) oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (*Tenofovirum disoproxilum*) (co odpowiada 300 mg tenofowiru dizoproksylu fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe lub białawe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznakowaniem „EMT” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Rozmiar to 19,1 x 8,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakażenia HIV-1:

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

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

Profilaktyka przedekspozycyjna (ang. pre-exposure prophylaxis, PrEP)

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas jest wskazany w połączeniu z zasadami bezpiecznego seksu w profilaktyce przedekspozycyjnej, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia HIV-1 nabytego drogą płciową u dorosłych i młodzieży z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Dostosowanie dawki produktu leczniczego nie jest wymagane (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 zaburzeniem czynności nerek:

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas należy stosować tylko u osób z klirensiem kreatyniny < 80 ml/min wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia. Patrz Tabela 1.

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

| | Leczenie zakażenia HIV-1 | Profilaktyka przedekspozycyjna |
|--|---|---|
| Lekkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) | Ograniczone dane pochodzące 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 nie badano produktu w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2). |
| Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) | Podawanie co 48 godzin jest zalecane na podstawie danych farmakokinetycznych wzorowanych na dawce pojedynczej dla emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u pacjentów niezakażonych HIV, z różnym stopniem zaburzenia | Nie zaleca się stosowania w tej populacji. |

| | | |
|---|---|--|
| | czynności nerek (patrz punkt 4.4). | |
| Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i pacjenci poddawani hemodializie | Nie zaleca się, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletek złożonych. | Nie zaleca się stosowania w tej populacji. |

Dzieci i młodzież z zaburzeniem czynności nerek:

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

Zaburzenie 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 ani 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 disoproxil Aurovitas z pokarmem.

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

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 uniknięcia przeniesienia zakażenia HIV przez osoby zarażone, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Pacjenci zakażeni szczepami HIV-1 zawierającymi mutacje

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

Ogólna strategia zapobiegania zakażeniom HIV-1

Emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl nie zawsze jest skuteczny w zapobieganiu zakażeniu HIV-1. Czas do pojawienia się ochrony po rozpoczęciu stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu jest nieznan.

Emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl należy stosować wyłącznie w profilaktyce przedekspozycyjnej w ramach ogólnej strategii zapobiegania zakażeniom HIV-1, w tym stosowania innych środków zapobiegania HIV-1 (np. konsekwentne i prawidłowe stosowanie prezerwatyw,

znajomość statusu HIV-1, regularne badania w celu wykrycia innych zakażeń przenoszonych drogą płciową).

Ryzyko oporności w przypadku niewykrytego zakażenia HIV-1:

Emtrycyabinę z tenofowirem dizoproksylem należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia wirusem HIV-1 u osób z potwierdzonym ujemnym statusem HIV (patrz punkt 4.3). Należy często i regularnie (np. co najmniej raz na 3 miesiące) sprawdzać status HIV-ujemny pacjenta, metodą jednoczesnego oznaczania antygenów i przeciwciał podczas przyjmowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w celu profilaktyki przedekspozycyjnej.

Sama emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl nie stanowią pełnego schematu leczenia HIV-1, a u osób z niewykrytym zakażeniem HIV-1 przyjmujących tylko emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl zaobserwowano rozwój opornych mutacji HIV-1.

Jeśli występują objawy kliniczne odpowiadające ostrej infekcji wirusowej i podejrzewa się niedawne (< 1 miesiąc) narażenie na HIV-1, stosowanie emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu należy opóźnić o co najmniej jeden miesiąc, a przed rozpoczęciem przyjmowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w profilaktyce przedekspozycyjnej należy wykluczyć zakażenie HIV-1.

Znaczenie przestrzegania zaleceń:

Skuteczność emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem w zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV-1 jest silnie skorelowana z przestrzeganiem zaleceń, co wykazano na podstawie mierzalnych stężeń leku we krwi (patrz punkt 5.1). Osoby niezakażone HIV-1 należy w regularnych odstępach czasu informować, aby ściśle przestrzegały zalecanego dobowego schematu dawkowania emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu.

Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylu w profilaktyce przedekspozycyjnej u pacjentów z zakażeniem HBV lub HCV nie zostało ustalone.

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

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

Przerwanie stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas u pacjentów zakażonych HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych HBV, którzy przegrali stosowanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas, 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 ani skuteczności stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetykę tenofowiru badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nie jest u nich wymagana modyfikacja dawki. Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z zaburzeniami 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 zaburzeniami czynności wątroby konieczne było dostosowanie dawki produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

Wpływ na nerki i kości u osób dorosłych

Wpływ na nerki

Emtrycytabina i tenofowir są głównie eliminowane przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego i poprzez czynne wydzielanie kanalikowe. Podczas stosowania tenofowiru 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 czynności nerek

U wszystkich osób przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas 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 produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas stężenie fosforanów w surowicy wynosi $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) lub gdy klirens kreatyniny zmniejszył się do < 50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, zaburzenia czynności kanalika bliższego nerki). Jeśli u pacjenta klirens kreatyniny zmniejszył się do < 50 ml/min lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas 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 klirensem kreatyniny

30-49 ml/min zalecane jest dostosowywanie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że wydłużona przerwa między kolejnymi dawkami nie jest optymalna i mogłaby prowadzić do zwiększenia toksyczności i niewłaściwej odpowiedzi. Ponadto w małym badaniu klinicznym w podgrupie pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min, otrzymujących tenofowiru dizoproksyl w skojarzeniu z emtrycytabiną co 24 godziny, występowało 2-4-krotnie większe narażenie na tenofowir i pogarszająca się czynność nerek (patrz punkt 5.2). Z tego powodu w przypadku stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka oraz ściśle obserwować czynność nerek. Dodatkowo należy ściśle obserwować odpowiedź kliniczną na leczenie u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas z wydłużonymi przerwami pomiędzy kolejnymi dawkami. Stosowanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz u pacjentów wymagających hemodializy, ponieważ odpowiednie zmniejszenie dawki nie jest możliwe podczas stosowania tabletki złożonej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek w profilaktyce przedekspozycyjnej:

Emtrycytabina z tenofowirem dizoproksylem nie były badane u osób niezakażonych HIV-1 z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min, dlatego nie zaleca się stosowania w tej populacji. Jeśli stężenie fosforanu w surowicy wynosi < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) lub klirens kreatyniny zmniejsza się do < 60 ml/min u każdego pacjenta otrzymującego emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem w celu profilaktyki przedekspozycyjnej, to czynność nerek należy ponownie ocenić w ciągu tygodnia, w tym oznaczyć stężenia glukozy we krwi, stężenia potasu we krwi i stężenie glukozy w moczu (patrz punkt 4.8, tubulopatia proksymalna). Należy rozważyć przerwanie stosowania emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylu u pacjentów z klirensiem kreatyniny zmniejszonym do < 60 ml/min lub zmniejszeniem stężenia fosforanu w surowicy do < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Przerwanie stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu należy również rozważyć w przypadku postępującego pogorszenia czynności nerek, gdy nie zidentyfikowano żadnej innej przyczyny.

Wpływ na kości

Zmiany w obrębie kości, takie jak rozmiękanie kości, które mogą objawiać się utrzymującym lub nasilającym bólem kości i które w rzadkich przypadkach mogą przyczynić się do złamań, mogą być związane z zaburzeniami czynności kanalikla bliższego nerki wywołanymi przez tenofowir dizoproksyl (patrz punkt 4.8).

Tenofowir dizoproksyl może również powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości.

W przypadku podejrzenia lub wykrycia nieprawidłowości kostnych należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.

Leczenie zakażenia HIV-1

Podczas kontrolowanego, trwającego 144 tygodnie badania klinicznego (GS-99-903) z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, w którym porównywano 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 tym badaniu.

W innych badaniach (prospektywnych i przekrojowych) największe zmniejszenia BMD obserwowano u pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem stanowiącym element schematu zawierającego wzmocniony inhibitor proteazy. Ogólnie, biorąc pod uwagę nieprawidłowości kostne

związane z tenofowirem dizoproksylem i ograniczone dane dotyczące wpływu tenofowiru dizoproksylu na oceniane w dłuższej perspektywie zdrowie kości i ryzyko złamań, należy rozważyć alternatywne schematy leczenia u pacjentów z osteoporozą, narażonych na duże ryzyko złamań.

Profilaktyka przedekspozycyjna

W badaniach klinicznych u osób niezakażonych HIV-1 zaobserwowano niewielkie zmniejszenie BMD. W badaniu 498 mężczyzn średnie zmiany BMD od wartości wyjściowej do 24. tygodnia wahały się od -0,4% do -1,0% dla kości biodra, kręgosłupa, szyjki i krętarza kości udowej u mężczyzn, którzy otrzymywali codziennie w ramach profilaktyki emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu (n = 247) w porównaniu do placebo (n = 251).

Wpływ na nerki i kości u dzieci i młodzieży

Nie ma pewności odnośnie długoterminowego wpływu tenofowiru dizoproksylu na nerki i kości u dzieci i młodzieży w związku z leczeniem zakażenia HIV-1 oraz długotrwałego wpływu emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu na nerki i kości, gdy są stosowane w profilaktyce przedekspozycyjnej u niezakażonej młodzieży (patrz punkt 5.1). Ponadto nie można w pełni ustalić odwracalności toksycznego wpływu na nerki po zaprzestaniu stosowania tenofowiru dizoproksylu w leczeniu HIV-1 lub po zaprzestaniu stosowania emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu w profilaktyce przedekspozycyjnej.

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

Podczas stosowania emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu w profilaktyce przedekspozycyjnej osoby powinny być poddawane ponownej ocenie podczas każdej wizyty w celu ustalenia, czy nadal są narażone na wysokie ryzyko zakażenia HIV-1. Podczas długotrwałego stosowania emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu należy rozważyć ryzyko zakażenia HIV-1 w porównaniu z potencjalnym wpływem emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu na nerki i kości.

Wpływ na nerki

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Postępowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek

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

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych i ryzyko wpływu toksycznego na nerki

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

Zaburzenie czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas u osób w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2). Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas u dzieci i młodzieży z zaburzeniem czynności nerek, a stosowanie należy przerwać u tych pacjentów, u których w czasie stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas wystąpi zaburzenie czynności nerek.

Wpływ na kości

Stosowanie tenofowiru dizoproksylu może powodować zmniejszenie BMD. Wpływ zmian BMD związanych z przewlekłym stosowaniem tenofowiru dizoproksylu na zdrowie kości i ryzyko złamań w przyszłości jest trudny do określenia (patrz punkt 5.1).

W przypadku podejrzewania lub wykrycia nieprawidłowości dotyczących kości u któregośkolwiek pacjenta z grupy dzieci i młodzieży podczas stosowania emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem należy skonsultować się z endokrynologiem i (lub) nefrologiem.

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i 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 nieznannej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej 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 produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas lub, u których stosowana jest inna terapia przeciwretrowirusowa 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 stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Należy unikać podawania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas 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 zakażonych HIV-1 pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylem i z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. Jeśli produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas 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 zaburzenia czynności nerek. U tych pacjentów konieczne jest ścisłe 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 disoproxil Aurovitas nie należy przyjmować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę, tenofowiru dizoproksylu, tenofowiru alafenamidu lub inne analogi cytydyny, takie jak lamiwudyna (patrz punkt 4.5). Produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas nie należy przyjmować jednocześnie z adefowiru dipiwoksylem.

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 leczniczy 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 i 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 obejmujące trzy nukleozydy

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u 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 disoproxil Aurovitas u osób w podeszłym wieku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza

Produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas zawiera laktozę jednowodną. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na każdą tabletkę, co oznacza, że jest zasadniczo "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 disoproxil Aurovitas zawiera emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl, każda z interakcji zidentyfikowanych dla tych substancji może dotyczyć produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas. 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.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie

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

Dydanozyna: Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas 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 leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas 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 leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu.

Niektóre z nich, ale nie tylko, to: aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2 (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje

Poniżej, w Tabeli 2 wymieniono interakcje zachodzące między produktem leczniczym Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas 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 poszczególnymi składnikami emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem oraz innymi produktami leczniczymi

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

| | | |
|---|--|---|
| 245 mg 1 × d.) | Tenofowir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37% | 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 interakcji. | |
| Lopinawir, rytonawir, tenofowir dizoproksyl (400 mg 2 × d., 100 mg 2 × d., 245 mg 1 × d.) | Lopinawir/Rytonawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofowir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 do ↑ 66) | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Lopinawir, rytonawir, emtrycytabina | Nie przeprowadzono badań interakcji. | |
| Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) | | |
| Dydanozyna, tenofowir dizoproksyl | Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny powoduje 40-60% wzrost ogólnoustrojowej ekspozycji na dydanozynę. | Emtricitabiny z tenofowiru dizoproksylem nie należy podawać jednocześnie z dydanozyną (patrz punkt 4.4). |
| Dydanozyna, emtrycytabina | Nie przeprowadzono badań interakcji. | Zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja na dydanozynę może nasilać działania niepożądane związane z dydanozyną. Rzadko zgłaszano zapalenie trzustki i kwasicę mleczanową, czasami prowadzące do zgonu. Jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i dydanozyny w dawce 400 mg na dobę wiązało się ze znaczącym spadkiem liczby komórek CD4, prawdopodobnie z powodu interakcji wewnątrzkomórkowych zwiększających fosforylowaną (tj. aktywną) dydanozynę. Zmniejszoną dawkę 250 mg dydanozyny podawaną jednocześnie z terapią tenofowirem dizoproksylem powiązano z doniesieniami o wysokiej częstości niepowodzenia wirusologicznego w kilku testowanych kombinacjach leczenia zakażenia HIV-1. |
| Lamiwudyna, tenofowir dizoproksyl | Lamiwudyna: AUC: ↓ 3% (↓ 8% do ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 do ↓ 12) C _{min} : NO Tenofowir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 do ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 do ↑ 108) C _{min} : NO | Lamiwudyny i emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać jednocześnie (patrz punkt 4.4). |
| Efawirenz, tenofowir dizoproksyl | Efawirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 2) C _{min} : NO | Nie jest konieczne dostosowanie dawki efawirenz. |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Tenofowir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 do ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 do ↑ 22) C_{min}: NO</p> | |
| LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE | | |
| Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV) | | |
| Adefowir dipiwoksyl, tenofowir dizoproksyl | <p>Adefowir dipiwoksyl: AUC: ↓ 11% (↓ 14 do ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 0) C_{min}: NO</p> <p>Tenofowir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 do ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 do ↑ 6) C_{min}: NO</p> | Adefowiru dipiwoksylu i emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu nie należy podawać jednocześnie (patrz punkt 4.4). |
| Leki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) | | |
| Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg, 400 mg 1 × d.) + Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg, 245 mg 1 × d.) ¹ | <p>Ledipaswir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 do ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 do ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 do ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 do ↑ 57)</p> | <p>Zwiększone stężenia tenofowiru w osoczu wynikające z jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru i sofosbuwiru oraz atazanawiru i rytonawiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem, w tym zaburzenia nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podczas stosowania z ledipaswirem i sofosbuwirem oraz wzmacniaczem farmakokinetycznym (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Kombinację należy stosować z zachowaniem ostrożności z częstym monitorowaniem czynności nerek, jeśli alternatywne rozwiązania nie są dostępne (patrz punkt 4.4).</p> |
| Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg, 400 mg 1 × d.) + Darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg, 245 mg 1 × d.) ¹ | <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 do ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔</p> | Zwiększone stężenia tenofowiru w osoczu wynikające z jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, ledipaswiru i sofosbuwiru oraz atazanawiru i rytonawiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem, w tym zaburzenia nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podczas |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 do ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 do ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 do ↑ 70)</p> | <p>stosowania z ledipaswirem i sofosbuwirem oraz wzmacniaczem farmakokinetycznym (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Kombinację należy stosować ostrożnie z częstym monitorowaniem czynności nerek, jeśli alternatywne rozwiązania nie są dostępne (patrz punkt 4.4).</p> |
| <p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg, 400 mg 1 × d.) + Efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (600 mg, 200 mg, 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Ledipaswir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 do ↑ 197)</p> | <p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
| <p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg 1 × d., 400 mg 1 × d.) + Emtrycytabina, ryliwiryryna, tenofowir dizoproksyl (200 mg, 25 mg, 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²:</p> | <p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rylpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 do ↑ 110)</p> | |
| <p>Ledipaswir, sofosbuwir (90 mg, 400 mg 1 × d.) + Dolutegrawir (50 mg 1 × d.) + Emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg, 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipaswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegrawir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 do ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 do ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 do ↑ 126)</p> | <p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
| <p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg, 100 mg 1 × d.) + Atazanawir, rytonawir (300 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg, 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 do ↑ 49)</p> <p>Welpataswir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 do ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 do ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 do ↑ 350)</p> | <p>Zwiększone stężenia tenofowiru w osoczu wynikające z jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru i welpataswiru oraz rytonawiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem, w tym zaburzenia nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podczas stosowania z sofosbuwirem i welpataswirem oraz wzmocniaczem farmakokinetycznym (np.</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>Atazanawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 do ↑ 61)</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 do ↑ 44)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 do ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 do ↑ 48)</p> | <p>rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Kombinację należy stosować ostrożnie z częstym monitorowaniem czynności nerek, jeśli alternatywne rozwiązania nie są dostępne (patrz punkt 4.4).</p> |
| <p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg, 100 mg 1 × d.) + Darunawir, rytonawir (800 mg 1 × d., 100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg, 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 do ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 do ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 do ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 do ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 do ↑ 59)</p> | <p>Zwiększone stężenia tenofowiru w osoczu wynikające z jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru i welpataswiru oraz darunawiru i rytonawiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem, w tym zaburzenia nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podczas stosowania z sofosbuwirem i welpataswirem oraz wzmacniaczem farmakokinetycznym (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Kombinację należy stosować ostrożnie z częstym monitorowaniem czynności nerek, jeśli alternatywne rozwiązania nie są dostępne (patrz punkt 4.4).</p> |
| <p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg, 100 mg 1 × d.) + Lopinawir, rytonawir (800 mg, 200 mg 1 × d.) + Emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg, 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 do ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> | <p>Zwiększone stężenia tenofowiru w osoczu wynikające z jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru i welpataswiru oraz lopinawiru i rytonawiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem, w tym</p> |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 do ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 do ↑ 85)</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rytonawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 do ↑ 57) C_{min}: ↔</p> | <p>zaburzenia nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoproksylu podczas stosowania z sofosbuwirem i welpataswirem oraz wzmacniaczem farmakokinetycznym (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Kombinację należy stosować ostrożnie z częstym monitorowaniem czynności nerek, jeśli alternatywne rozwiązania nie są dostępne (patrz punkt 4.4).</p> |
| <p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg, 100 mg 1 × d.) + Raltegrawir (400 mg 2 × d.) + Emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg, 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 do ↑ 48)</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 do ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 do ↑ 79)</p> | <p>Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
| <p>Sofosbuwir, welpataswir (400 mg, 100 mg 1 × d.) + Efawirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (600 mg, 200 mg, 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 do ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> | <p>Oczekuje się, że jednoczesne podawanie sofosbuwiru, welpataswiru i efawirenzu spowoduje zmniejszenie stężenia welpataswiru w osoczu. Nie zaleca się równoczesnego podawania sofosbuwiru i</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 do ↑ 143)</p> | welpataswiru ze schematami zawierającymi efawirenz. |
| Sofosbuwir, welpataswir (400 mg, 100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina, ryłpiwiryna, tenofowir dizoproksyl (200 mg, 25 mg, 245 mg 1 × d.) | <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ryłpiwiryna: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 do ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 do ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 do ↑ 92)</p> | Nie jest zalecana modyfikacja dawki. Zwiększone narażenie na tenofowir może nasilać działania niepożądane związane z tenofowirem dizoproksylem, w tym zaburzenia czynności nerek. Należy ściśle monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). |
| Sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (400 mg, 100 mg, 100 mg + 100 mg 1 × d.) ³ + Darunawir (800 mg 1 × d.) + Rytonawir (100 mg 1 × d.) + Emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (200 mg + 245 mg 1 × d.) | <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/D</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/D</p> <p>Welpataswir:</p> | Zwiększone stężenia tenofowiru w osoczu wynikające z jednoczesnego podawania tenofowiru dizoproksylu, sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru oraz darunawiru i rytonawiru mogą nasilać działania niepożądane związane z tenofowiru dizoproksylem, w tym zaburzenia nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tenofowiru |

| | | |
|---|---|---|
| | <p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Rytonawir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p> | <p>dizoproksylu w połączeniu z sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem oraz wzmocniaczem farmakokinetycznym (np. rytonawirem lub kobicystatem).</p> <p>Kombinację należy stosować ostrożnie z częstym monitorowaniem czynności nerek (patrz punkt 4.4).</p> |
| <p>Sofosbuwir (400 mg 1 × d.) + Efavirenz, emtrycytabina, tenofowir dizoproksyl (600 mg, 200 mg, 245 mg 1 × d.)</p> | <p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 do ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 do ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofowir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 do ↑ 45) C_{min}: ↔</p> | <p>Dostosowanie dawki nie jest wymagane.</p> |
| <p>Rybawiryna, tenofowir dizoproksyl</p> | <p>Rybawiryna: AUC: ↑ 26% (↑ 20 do ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 do ↑ 1) C_{min}: NO</p> | <p>Dostosowanie dawki rybawiryny nie jest wymagane.</p> |
| <p>Leki przeciwwirusowe przeciw wirusowi opryszczki</p> | | |
| <p>Famcyklowir, emtrycytabina</p> | <p>Famcyklowir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 do ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 do ↑ 11) C_{min}: NO</p> | <p>Dostosowanie dawki famcyklowiru nie jest wymagane.</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | Emtrycytabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 do ↑ 1) C _{min} : NO | |
| Leki przeciwbakteryjne | | |
| Ryfampicyna, tenofowir dizoproksyl | Tenofowir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 do ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 do ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 do ↓ 9) | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |
| DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE | | |
| Norgestymat, etynyloestradol, tenofowir dizoproksyl | Norgestymat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 do ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 do ↑ 24) C _{min} : NO Etynyloestradol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 do ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 do ↑ 6) | Nie jest wymagane dostosowanie dawki norgestymatu i etynyloestradolu. |
| LEKI IMMUNOSUPRESYJNE | | |
| Takrolimus, tenofowir dizoproksyl, emtrycytabina | Takrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 do ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 do ↑ 9) C _{min} : NO Emtrycytabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 do ↓ 5) C _{min} : NO Tenofowir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 27) C _{min} : NO | Dostosowanie dawki takrolimusu nie jest wymagane. |
| OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE | | |
| Metadon, tenofowir dizoproksyl | Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 do ↑ 14) C _{min} : NO | Dostosowanie dawki metadonu nie jest wymagane. |

NO = nie obliczono

N/D = nie dotyczy

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

² Główny metabolit sofosbuwiru w krwiobiegu.

³ 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 1 000 kobiet w ciąży) dotycząca zastosowań emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w okresie ciąży nie wskazuje, aby emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl wywoływały 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 leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

W literaturze opisano, że ekspozycja na tenofowir dizoproksyl w trzecim trymestrze ciąży zmniejsza

ryzyko przeniesienia HBV z matki na niemowlę, jeśli tenofowir dizoproksylu jest podawany matkom, oprócz immunoglobuliny przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B i szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u niemowląt.

W trzech kontrolowanych badaniach klinicznych, ogółem 327 kobietom w ciąży z przewlekłym zakażeniem HBV podawano tenofowiru dizoproksylu (245 mg) jeden raz na dobę od 28 do 32 tygodnia ciąży i przez 1 do 2 miesięcy po porodzie; kobiety i ich dzieci były obserwowane przez okres do 12 miesięcy po porodzie. Podczas tych obserwacji nie odnotowano żadnego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa.

Karmienie piersią

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

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

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas 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 nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować osoby stosujące produkt leczniczy, że podczas leczenia zarówno emtrycytabiną, jak i tenofowiru dizoproksylem zgłaszano przypadki zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Leczenie zakażenia HIV-1:

W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym z udziałem osób dorosłych (GS-01-934, patrz punkt 5.1) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które uważa się, że mają możliwy lub prawdopodobny związek z emtrycytabiną i (lub) 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 kontrolowanych placebo (iPrEx, Partners PrEP), w których 2 830 dorosłych osób niezakażonych HIV-1 otrzymywało emtrycytabinę i tenofowir dizoproksyl raz na dobę w celu profilaktyki przed narażeniem. Mediana obserwacji pacjentów wynosiła odpowiednio 71 tygodni i 87 tygodni. Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym w grupie otrzymującej emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu w badaniu iPrEx był ból głowy (1%).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy) z zastosowaniem połączenia emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu, 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: Tabelaaryczne podsumowanie działań niepożądanych związanych z emtrycytabiną i tenofowiru dizoproksylu oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu

| Częstość występowania | Emtrycytabina | Tenofowir dizoproksyl |
|--|--|---|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i> | | |
| Często: | neutropenia | |
| Niezbyt często: | niedokrwistość ² | |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i> | | |
| Często: | reakcje alergiczne | |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i> | | |
| Bardzo często: | | hipofosfatemia ¹ |
| Często: | hiperglikemia, hipertrójglicerydemia | |
| Niezbyt często: | | hipokaliemia ¹ |
| Rzadko: | | kwasica mleczanowa |
| <i>Zaburzenia psychiczne:</i> | | |
| Często: | bezsenność, niezwykle sny | |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i> | | |
| Bardzo często: | ból głowy | zawroty głowy |
| Często: | zawroty głowy | ból głowy |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i> | | |
| Bardzo często: | biegunka, nudności | biegunka, wymioty, nudności |
| Często: | zwiększona aktywność amylazy, w tym amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, bóle brzucha, dyspepsja | bóle brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia |
| Niezbyt często: | | zapalenie trzustki |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i> | | |
| Często: | zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy, hiperbilirubinemia | zwiększona aktywność aminotransferaz |
| Rzadko: | | stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i> | | |
| Bardzo często: | | wysypka |
| Często: | wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) ² | |
| Niezbyt często: | obrzęk naczynioruchowy ³ | |

| | | |
|---|---|---|
| Rzadko: | | obrzęk naczynioruchowy |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> | | |
| Bardzo często: | zwiększona aktywność kinazy kreatynowej | |
| Niezbyt często: | | rabdomioliza ¹ , osłabienie mięśni ¹ |
| Rzadko: | | rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i rzadko przyczyniające się do złamań) ^{1,3} , miopatia ¹ |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i> | | |
| Niezbyt często: | | zwiększenie stężenia kreatyniny, białkomocz, zaburzenia czynności kanalikula bliższego nerki w tym zespół Fanconi'ego |
| Rzadko: | | niewydolność nerek (ostra i przewlekła), ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ³ , moczówka prosta pochodzenia nerkowego |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i> | | |
| Bardzo często: | | astenia |
| Często: | ból, astenia | |

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

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

³ To działanie niepożądane zostało odnotowane podczas nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania 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

HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B

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

czynność nerek mimo przerwania stosowania tenofowiru dizoproksylu (patrz punkt 4.4).

Kwasica mleczanowa

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej podczas stosowania samego tenofowiru dizoproksylu lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Pacjenci z czynnikami predysponującymi, tacy jak pacjenci ze zdekompensowaną chorobą wątroby lub pacjenci otrzymujący jednocześnie leki, o których wiadomo, że wywołują kwasicę mleczanową, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej kwasicy mleczanowej podczas leczenia tenofowirem dizoproksylem, w tym zgonów.

HIV-1

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

Ocena działań niepożądanych 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 tenofowiru 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 tenofowiru 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 spadek 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 tenofowiru 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 medianę 331 tygodni. Ośmiu z 89 pacjentów (9,0%) przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych

dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalika bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie tenofowirem dizoproksylem. U siedmiu pacjentów wartości szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR) wynosiły od 70 do 90 ml/min/1,73 m². Wśród tych pacjentów, u 3 stwierdzono klinicznie istotne zmniejszenie szacowanej wartości GFR w czasie leczenia, który poprawił się po odstawieniu tenofowiru dizoproksylu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby z zaburzeniem czynności nerek:

Ponieważ tenofowir dizoproksyl może wykazywać działanie nefrotoksyczne, zaleca się ściśle monitorowanie czynności nerek u wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących produkt leczniczy Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitasu u osób w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV/HBV lub HCV:

Profil działań niepożądanych emtrycytabiny i tenofowiru dizoproksylu u ograniczonej liczby pacjentów zakażonych HIV, u których występowało równoczesne 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 równoczesnego 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.

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

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

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

Oporność

In vitro: W warunkach *in vitro* oraz u niektórych pacjentów zakażonych HIV-1 obserwowano oporność na emtrycytabinę ze względu na rozwój mutacji M184V/I lub na tenofowir w przypadku mutacji K65R. Wirusy odporne na emtrycytabinę z mutacją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę. Mutacja K65R może być również wyselekcjonowana przez abakawir lub dydanozynę i jest ona przyczyną obniżonej wrażliwości na te produkty lecznicze oraz na lamiwudynę, emtrycytabinę i tenofowir. Należy unikać stosowania tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych szczepami HIV-1 zawierającymi mutację K65R. Ponadto, wyselekcjonowane przez tenofowir podstawienie K70E w odwrotnej transkryptazie HIV-1 w niewielkim stopniu powoduje zmniejszoną wrażliwość na abakawir, emtrycytabinę, lamiwudynę i tenofowir. HIV-1 wykazujący 3 lub więcej mutacji związanych z analogami tymidyny (ang. *thymidine-analogue associated mutations*, TAM), w tym mutacje odwrotnej transkryptazy M41L lub L210W, 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 emtrycytabinę z tenofowiru dizoproksylem i efawirenz oraz u 10 z 29 (34,5%) analizowanych izolatów od pacjentów w grupie przyjmującej lamiwudynę z zydowudyną i efawirenz (wartość $p < 0,05$, test dokładności Fishera porównujący grupę leczoną emtrycytabiną z tenofowiru dizoproksylem z grupą leczoną lamiwudyną z 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 emtrycytabiną z tenofowirem dizoproksylem i

efawiranzem oraz w wirusie u 21 z 29 (72%) pacjentów w grupie porównawczej.

Profilaktyka przed narażeniem in vivo:

Próbki osocza z 2 badań klinicznych z udziałem osób niezakażonych HIV-1, iPrEx i Partners PrEP, analizowano pod kątem 4 wariantów HIV-1 wyrażających podstawienia aminokwasów (tj. K65R, K70E, M184V i M184I), które potencjalnie nadać oporność na tenofowir lub emtrycytabinę. W badaniu klinicznym iPrEx nie wykryto wariantów HIV-1 wyrażających K65R, K70E, M184V lub M184I w czasie serokonwersji wśród osób zakażonych wirusem HIV-1 po włączeniu do badania. U 3 z 10 pacjentów, u których w momencie włączenia do badania doszło do ostrego zakażenia HIV, mutacje M184I i M184V wykryto w HIV u 2 z 2 pacjentów w grupie emtrycytabiny i tenofowiru oraz u 1 z 8 osób w grupie placebo.

W badaniu klinicznym Partners PrEP nie wykryto wariantów HIV-1 wyrażających K65R, K70E, M184V lub M184I w czasie serokonwersji wśród osób zakażonych wirusem HIV-1 podczas badania. U 2 z 14 pacjentów, u których w momencie włączenia do badania doszło do ostrego zakażenia HIV, mutację K65R wykryto w HIV u 1 z 5 pacjentów w grupie otrzymującej tenofowir dizoproksylu 245 mg, a mutację M184V (związaną z opornością na emtrycytabinę) wykryto w HIV 1 z 3 pacjentów w grupie emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo kliniczne

Leczenie zakażenia HIV-1: W otwartym, zrandomizowanym badaniu klinicznym (GS-01-934) dotychczas nieleczonym przeciwwirusowo pacjenci dorośli zakażeni HIV-1 otrzymywali raz na dobę emtrycytabinę, tenofowir dizoproksyl i efawirenz (n = 255) lub skojarzenie ustalonej dawki lamiwudyny i zydowudyny podawane dwa razy na dobę i efawirenz raz na dobę (n = 254). Pacjentom w grupie leczonej emtrycytabiną i 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 log₁₀ kopii/ml) i liczby komórek CD4 (233 i 241 komórek/mm³). Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności dla niniejszego badania było osiągnięcie i utrzymanie potwierdzonych stężeń RNA HIV-1 < 400 kopii/ml przez 48 tygodni. Drugorzędowe analizy skuteczności przez 144 tygodnie obejmowały stosunek pacjentów ze stężeniami RNA HIV-1 < 400 lub < 50 kopii/ml oraz zmianę liczby komórek CD4 w porównaniu do wartości początkowych.

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

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

| | GS-01-934 Leczenie przez 48 tygodni | | GS-01-934 Leczenie przez 144 tygodnie | |
|--|---|---|--|---|
| | Emtrycytabina + tenofowir dizoproksyl + efawirenz | Lamiwudyna + zydowudyna + efawirenz | Emtrycytabina + tenofowir dizoproksyl + efawirenz* | Lamiwudyna + zydowudyna + efawirenz |
| RNA HIV-1 < 400 kopii/ml (TLOVR) | 84% (206/244) | 73% (177/243) | 71% (161/227) | 58% (133/229) |
| Wartość p | 0,002** | | 0,004** | |
| % różnicy (95% CI) | 11% (4% do 19%) | | 13% (4% do 22%) | |

| | | | | |
|---|--------------------|---------------|--------------------|---------------|
| RNA HIV-1 < 50 kopii/ml (TLOVR) | 80% (194/244) | 70% (171/243) | 64% (146/227) | 56% (130/231) |
| wartość p | 0,021** | | 0,082** | |
| % różnicy (95% CI) | 9% (2% do 17%) | | 8% (-1% do 17%) | |
| Średnia zmiana liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowej (komórek/mm ³) | +190 | +158 | +312 | +271 |
| Wartość p | 0,002 ^a | | 0,089 ^a | |
| Różnica (95% CI) | 32 (9 do 55) | | 41 (4 do 79) | |

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

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

^a test Van Elterena

W zrandomizowanym badaniu klinicznym (M02-418) 190 dorosłym dotychczas nieleczonym przeciwwretrowirusowo podawano raz na dobę emtrycytabinę 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% pacjentów, poddanych schematowi leczenia obejmującemu lopinawir i rytonawir podawane raz na dobę i u 64% pacjentów, u których schemat leczenia obejmował lopinawir i rytonawir podawane dwa razy na dobę. Średnie zmiany liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowych wyniosły odpowiednio +185 komórek/mm³ i +196 komórek/mm³.

Ograniczone doświadczenie kliniczne uzyskane z udziałem pacjentów równocześnie zakażonych HIV i HBV sugeruje, że leczenie emtrycytabiną lub tenofowirem dizoproksylem w ramach skojarzonej terapii przeciwwretrowirusowej, aby opanować zakażenie HIV, powoduje zmniejszenie miana DNA HBV (odpowiednio zmniejszenie o 3 log₁₀ lub o 4 do 5 log₁₀) (patrz punkt 4.4).

Profilaktyka przedekspozycyjna:

Badanie iPrEx (CO-US-104-0288) oceniało emtrycytabinę i tenofowir lub placebo u 2 499 mężczyzn niezakażonych wirusem HIV (lub kobiet transpłciowych), którzy uprawiają seks z mężczyznami i byli uważani za osoby z wysokim ryzykiem zakażenia HIV. Badani byli obserwowani przez 4237 osobołat. Charakterystykę wyjściową podsumowano w tabeli 5.

Tabela 5: Populacja badana z badania CO-US-104-0288 (iPrEx)

| | Placebo (n = 1248) | Emtrycytabina + Tenofowir dizoproksyl (n = 1251) |
|----------------------------------|-----------------------|---|
| Wiek (lata), Średnia (SD) | 27 (8,5) | 27 (8,6) |
| Rasa, N (%) | | |
| Afroamerykanie | 97 (8) | 117 (9) |
| Biali | 208 (17) | 223 (18) |
| Mieszanki międzyrasowe/Inni | 878 (70) | 849 (68) |
| Azjaci | 65 (5) | 62 (5) |
| Latynoamerykanie, N (%) | 906 (73) | 900 (72) |

| Czynniki ryzyka seksualnego podczas badań przesiewowych | | |
|---|---------------|---------------|
| Liczba partnerów z poprzednich 12 tygodni, średnia (SD) | 18 (43) | 18 (35) |
| URAI Poprzednie 12 tygodni, N (%) | 753 (60) | 732 (59) |
| URAI z HIV + (lub nieznanym statusem) Partner Poprzednie 6 mies., N (%) | 1009 (81) | 992 (79) |
| Zaangażowany w seks transakcyjny w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%) | 510 (41) | 517 (41) |
| Znany partner HIV + w ciągu ostatnich 6 miesięcy, N (%) | 32 (3) | 23 (2) |
| Seroreaktywność kiły, N (%) | 162/1239 (13) | 164/1240 (13) |
| Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej typu 2, N (%) | 430/1243 (35) | 458/1241 (37) |
| Pozytywna esteraza leukocytów w moczu, N (%) | 22 (2) | 23 (2) |

URAI = niechroniony receptywny stosunek przez odbyt

Przypadki serokonwersji HIV ogólnie iw podgrupie zgłaszającej niechroniony receptywny stosunek odbytu przedstawiono w Tabeli 6. Skuteczność była silnie skorelowana z przyleganiem ocenianą przez wykrycie poziomu leku w osoczu lub wewnątrzkomórkowym w badaniu kontrolnym przypadku (Tabela 7).

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

| | Placebo | Emtrycytabina i Tenofowir | wartość P ^{a, b} |
|--|----------------|---------------------------|---------------------------|
| Analiza mITT | | | |
| Serokonwersje/N | 83/1217 | 48/1224 | 0,002 |
| Względna redukcja ryzyka (95% CI) ^b | 42% (18%, 60%) | | |
| URAI w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym, analiza mITT | | | |
| Serokonwersje/N | 72/753 | 34/732 | 0,0349 |
| Względna redukcja ryzyka (95% CI) ^b | 52% (28%, 68%) | | |

^a Wartości P według testu logrank. Wartości p dla URAI odnoszą się do hipotezy zerowej, że skuteczność różni się między warstwami podgrup (URAI, brak URAI).

^b Względne zmniejszenie ryzyka obliczone dla mITT w oparciu o serokonwersję incydentu, tj. występowanie po linii podstawowej podczas pierwszej wizyty po leczeniu (około 1 miesiąca po ostatniej dawce leku).

Tabela 7: Skuteczność i przestrzeganie zaleceń w badaniu CO-US-104-0288 (iPrEx, dopasowana analiza kontroli przypadków)

| Kohorta | Wykryto lek | Nie wykryto leku | Względne zmniejszenie ryzyka (dwustronne 95% CI) ^a |
|----------------------------|-------------|------------------|---|
| Grupa HIV-pozytywna | 4 (8%) | 44 (92%) | 94% (78%, 99%) |
| HIV-ujemna grupa kontrolna | 63 (44%) | 81 (56%) | ----- |

^a Względne zmniejszenie ryzyka obliczone na podstawie serokonwersji incydentu (po linii podstawowej) od okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby i przez 8-tygodniowy okres obserwacji. Jedynie próbki od pacjentów zrandomizowanych do emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu oceniono pod kątem wykrywalnych poziomów - DP tenofowiru dizoproksylu w osoczu lub wewnątrzkomórkowym.

W badaniu klinicznym Partners PrEP (CO-US-104-0380) oceniano emtrycytabinę + tenofowiru dizoproksylu, tenofowiru dizoproksylu 245 mg lub placebo u 4758 osób niezakażonych wirusem HIV z Kenii lub Ugandy u serodiscordant par heteroseksualnych. Badanych obserwowano przez 7830 osobolat. Charakterystykę wyjściową podsumowano w tabeli 8.

Tabela 8: Populacja badana z badania CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

| | Placebo (n = 1584) | Tenofowir dizoproksyl 245 mg (n = 1584) | Emtrycytabina + Tenofowir dizoproksyl (n = 1579) |
|---|-----------------------|---|---|
| Wiek (lata), Mediana (Q1, Q3) | 34 (28, 40) | 33 (28, 39) | 33 (28, 40) |
| Płeć, N (%) | | | |
| Mężczyzna | 963 (61) | 986 (62) | 1013 (64) |
| Kobieta | 621 (39) | 598 (38) | 566 (36) |
| Najważniejsze cechy pary, N (%) lub mediana (Q1, Q3) | | | |
| Współmałżonek osoby badanej | 1552 (98) | 1543 (97) | 1540 (98) |
| Lata życia razem z osobą badaną | 7,1 (3,0; 14,0) | 7,0 (3,0; 13,5) | 7,1 (3,0; 14,0) |
| Lata świadomości o statusie niezgodności osoby badanej | 0,4 (0,1; 2,0) | 0,5 (0,1; 2,0) | 0,4 (0,1; 2,0) |

Częstość występowania serokonwersji HIV pokazano w Tabeli 9. Wskaźnik serokonwersji HIV-1 u mężczyzn wynosił 0,24/100 osobolat ekspozycji na emtrycytabinę + tenofowiru dizoproksylu, a odsetek serokonwersji HIV-1 u kobiet wynosił 0,95/100 osobolat ekspozycji na emtrycytabinę + tenofowiru dizoproksylu. Skuteczność była silnie skorelowana z przyczepnością ocenianą przez wykrycie poziomu leku w osoczu lub wewnątrzkomórkowym i była wyższa wśród uczestników badania zastępczego, którzy otrzymywali aktywne porady dotyczące przestrzegania zaleceń i jak pokazano w Tabeli 10.

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

| | Placebo | Tenofowir dizoproksyl 245 mg | Emtrycytabina + Tenofowir dizoproksyl |
|--|-------------------|------------------------------------|---|
| Serokonwersje/N^a | 52/1578 | 17/1579 | 13/1576 |
| Zachorowalność na 100 osobolat (95% CI) | 1,99 (1,49; 2,62) | 0,65 (0,38; 1,05) | 0,50 (0,27; 0,85) |
| Względna redukcja ryzyka (95% CI) | ----- | 67% (44%, 81%) | 75% (55%, 87%) |

^a Względna redukcja ryzyka obliczona dla kohorty mITT na podstawie serokonwersji incydentu (po linii podstawowej). Porównuje się aktywne grupy badawcze w porównaniu z placebo.

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

| Badanie ilościowe leku | Liczba z wykrytym tenofowirem/ łączna liczba próbek (%) | | Oszacowanie ryzyka dla ochrony przed HIV-1: wykrycie kontra brak wykrycia tenofowiru | |
|---|--|------------------------------|--|------------------|
| | Przypadek | Kohorta | Względna redukcja ryzyka (95% CI) | wartość p |
| Grupa FTC/ tenofowiru dizoproksylu ^a | 3/12 (25%) | 375/465 (81%) | 90% (56%, 98%) | 0,002 |
| Grupa tenofowiru dizoproksylu ^a | 6/17 (35%) | 363/437 (83%) | 86% (67%, 95%) | < 0,001 |
| Badanie zgodności | Uczestnicy badania zastępczego^b | | | |
| | Placebo | Tenofowir dizoproksyl | Względna | wartość p |

| | | 245 mg i Emtrycytabina + Tenofovir dizoproksyl | redukcja ryzyka (95% CI) | |
|------------------------------|------------------|---|-------------------------------------|---------|
| Serokonwersje/N ^b | 14/404 (3,5%) | 0/745 (0%) | 100% (87%, 100%) | < 0,001 |

^a „Przypadek” = serokonwerter HIV; „Kohorta” = 100 losowo wybranych pacjentów z każdej grupy 245 mg tenofowiru dizoproksylu i emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu. Jedynie próbki przypadku lub kohorty od pacjentów zrandomizowanych do 245 mg tenofowiru dizoproksylu lub emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu oceniono pod kątem wykrywalnych poziomów tenofowiru w osoczu.

^b Uczestnicy badania zastępczego otrzymywali aktywne monitorowanie przestrzegania zaleceń, np. niezapowiedziane wizyty domowe i liczba pigułek oraz porady w celu poprawy zgodności z badanym lekiem.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Leczenie zakażenia HIV-1 u dzieci i młodzieży

Nie przeprowadzono badań klinicznych z emtrycytabiną z tenofowirem dizoproksylem z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1.

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

Badania z emtrycytabiną

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

Badania z tenofowirem dizoproksylem

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

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

W badaniu GS-US-104-0352, 97 pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat otrzymujących wcześniej

leczenie, ze stabilną supresją wirusologiczną, w czasie podawania schematu zawierającego stawudynę lub zydowudynę, poddano randomizacji, aby w jednej grupie zastąpić stawudynę lub zydowudynę tenofowirem dizoproksylem (n = 48), a w drugiej kontynuować pierwotny schemat (n = 49) przez 48 tygodni. W 48. tygodniu, u 83% pacjentów w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu 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 dizoproksyl. Po wykluczeniu brakujących danych w 48. tygodniu u 91% pacjentów w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu oraz u 94% pacjentów w grupie terapeutycznej stawudyny lub zydowudyny stwierdzono stężenie RNA HIV-1 wynoszące < 400 kopii/ml.

U dzieci i młodzieży zaobserwowano zmniejszenie BMD. U pacjentów otrzymujących leczenie tenofowirem dizoproksylem albo stawudyną lub zydowudyną średni wynik Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego wyniósł odpowiednio -1,034 i -0,498, a średni wynik Z-score BMD dla całego ciała wyniósł odpowiednio -0,471 i -0,386 względem wartości początkowych. Średnie zmiany w 48. tygodniu (koniec fazy randomizowanej) wyniosły 0,032 i 0,087 dla wyniku Z-score BMD dla kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,184 i -0,027 dla wyniku Z-score BMD dla całego ciała, odpowiednio dla grupy tenofowiru dizoproksylu i stawudyny lub zydowudyny. Średni odsetek poprawy dla kości kręgosłupa lędźwiowego w 48. tygodniu był podobny w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu oraz w grupie terapeutycznej stawudyny lub zydowudyny. Całkowity przyrost masy kostnej był mniejszy w grupie terapeutycznej tenofowiru dizoproksylu w porównaniu z grupą terapeutyczną stawudyny lub zydowudyny. U jednego uczestnika otrzymującego tenofowir dizoproksyl zaobserwowano znaczną (> 4%) utratę BMD w kręgosłupie lędźwiowym w 48. tygodniu, natomiast nie stwierdzono tego u żadnego uczestnika otrzymującego stawudynę lub zydowudynę. Wyniki Z-score BMD zmniejszyły się o -0,012 dla kręgosłupa lędźwiowego oraz o -0,338 dla całego ciała u 64 uczestników, którzy otrzymywali 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, 4-8 z 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (9,0%) otrzymujących tenofowir dizoproksyl przerwało leczenie badaniem lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek. U pięciu pacjentów (5,6%) wyniki badań laboratoryjnych odpowiadały zaburzeniom czynności kanalikula bliższego nerki; 4 z tych pacjentów przerwało leczenie tenofowirem dizoproksylem (mediana ekspozycji na tenofowir dizoproksyl wyniosła 331 tygodni).

Profilaktyka przedekspozycyjna u dzieci i młodzieży

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu w profilaktyce przed ekspozycją u młodzieży, która przestrzega codziennego dawkowania, powinna być podobna do tej u dorosłych na tym samym poziomie przestrzegania zaleceń. Potencjalny wpływ przewlekłego stosowania emtrycytabiny + tenofowiru dizoproksylu na nerki i kości u młodzieży w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej (patrz punkt 4.4) jest trudny do określenia.

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 z tenofowirem dizoproksylem osobom zdrowym, emtrycytabina i tenofowir dizoproksyl zostają szybko wchłonięte, zaś tenofowir dizoproksyl ulega przemianom do tenofowiru. Maksymalne stężenia emtrycytabiny i tenofowiru w surowicy obserwowano w ciągu 0,5 do 3 godzin po podaniu na czczo. Podanie emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem z posiłkiem powodowało opóźnienie wystąpienia maksymalnych stężeń tenofowiru o około trzy kwadranty i zwiększeniem wartości AUC i C_{max} tenofowiru o odpowiednio około 35% i 15%, gdy produkt leczniczy podawano z bogatym w tłuszcz lub lekkim posiłkiem, w porównaniu z podaniem na czczo.

Aby zoptymalizować wchłanianie tenofowiru zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas najlepiej z posiłkiem.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Metabolizm emtrycytabiny jest ograniczony. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) oraz glukuronidację prowadzącą do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki). W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że ani tenofowir dizoproksyl, ani tenofowir nie stanowią substratów dla enzymów CYP450. Ani emtrycytabina, ani tenofowir w warunkach *in vitro* nie hamowały metabolizmu produktów leczniczych zachodzącego za pośrednictwem któregośkolwiek z głównych ludzkich izoenzymów CYP450 biorących udział w biotransformacji produktów leczniczych. 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%). Trzydzieści procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres połowicznej eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

Tenofowir jest wydalany głównie przez nerki, zarówno poprzez przesączanie, jak system aktywnego transportu kanalikowego, przy czym po podaniu dożylnym 70-80% dawki jest wydalane w stanie niezmiennym z moczem. Pozorny klirens tenofowiru wynosił średnio około 307 ml/min. Klirens nerkowy szacuje się na około 210 ml/min, co przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego. Oznacza to, iż czynne 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 przeprowadzono badań farmakokinetyki emtrycytabiny ani tenofowiru (podawanego w postaci tenofowiru dizoproksylu) 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 przeprowadzono swoistych badań farmakokinetyki tenofowiru (podawanego w postaci tenofowiru dizoproksylu) w różnych grupach etnicznych.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Farmakokinetykę tenofowiru w stanie stacjonarnym oceniano u 8 starszych dzieci zakażonych HIV-1 (w wieku od 12 do < 18 lat) z masą ciała \geq 35 kg oraz u 23 dzieci zakażonych HIV-1 w wieku od 2 do < 12 lat. Narażenie na tenofowir obserwowane u tych pacjentów dzieci i młodzieży otrzymujących doustnie tenofowir dizoproksyl w dawce 245 mg na

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

Oczekuje się, że farmakokinetyka emtrycytabiny i tenofowiru (podawanych jako tenofowiru dizoproksylu) będzie podobna u nastolatków zakażonych wirusem HIV-1 i niezakażonych u nastolatków w oparciu o podobne narażenie emtrycytabiny i tenofowiru u nastolatków i dorosłych zakażonych HIV-1 oraz podobne narażenie na emtrycytabinę i tenofowir u dorosłych zakażonych i niezakażonych wirusem HIV-1.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dla emtrycytabiny i tenofowiru po jednoczesnym podaniu ich w postaci osobnych produktów leczniczych lub w postaci złożonego produktu leczniczego zawierającego emtrycytabinę z tenofowirem dizoproksylem u pacjentów z zaburzeniami czynności 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; lekkie zaburzenia czynności nerek - CrCl = 50-79 ml/min; umiarkowane zaburzenia czynności nerek - CrCl = 30-49 ml/min oraz ciężkie zaburzenia czynności - CrCl = 10-29 ml/min). W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na emtrycytabinę (%CV) zwiększyło się z 12 (25%) µg•h/ml do 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml i 34 (6%) µg•h/ml u osób odpowiednio z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, średnie narażenie na tenofowir (%CV) zwiększyło się z 2 185 (12%) ng•h/ml do 3 064 (30%) ng•h/ml, 6 009 (42%) ng•h/ml i 15 985 (45%) ng•h/ml u osób odpowiednio z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Należy spodziewać się, że wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami emtrycytabiny z tenofowiru dizoproksylu u pacjentów zakażonych HIV-1 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek spowoduje wystąpienie wyższych stężeń maksymalnych w osoczu oraz niższych wartości C_{min} w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U osób w końcowym stadium niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy, narażenie na lek pomiędzy zabiegami hemodializy znacznie wzrastała w ciągu 72 godzin do 53 (19%) µg•h/ml dla emtrycytabiny, a w ciągu 48 godzin do 42 857 (29%) ng•h/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 zaburzeniami czynności nerek. W podgrupie pacjentów z początkową wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 50 i 60 ml/min, otrzymujących dawkę raz na dobę, występowało 2-4-krotnie zwiększone narażenie na tenofowir i pogarszającą się czynność nerek.

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny z tenofowirem dizoproksylem 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz z 305 (24,8%) ng/ml i 2 740 (44,0%) ng•h/ml u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Emtrycytabina:

Dotyczące emtrycytabiny dane niekliniczne pochodzące 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 kościec rozpoznano jako rozmiękanie kości (małpy) oraz zmniejszoną gęstość mineralną kości (ang. *bone mineral density*, BMD) (szczury i psy). Toksyczne oddziaływanie na kościec 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 kościec 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 produktem leczniczym 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 produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Mannitol
Skrobia żelowana, kukurydziana
Sodu stearylofumaran

Otoczka

White colour:

Hypromeloza 2910 (6 cPs)
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane produktu leczniczego Emtricitabine + Tenofovir disoproxil Aurovitas są pakowane w blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium z powłoką lakieru termozgrzewalnego lub w biały, nieprzezroczysty, okrągły pojemnik z HDPE z białym, nieprzezroczystym zamknięciem z PP, z wkładką uszczelniającą. Każdy pojemnik HDPE powinien zawierać żel krzemionkowy jako środek pochłaniający wilgoć.

Wielkość opakowań:

Blister: 30, 50 i 90 tabletek powlekanych.

Pojemnik HDPE: 30 i 90 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO