

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg εμπρισιταμπίνης και 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (ισοδυναμούν με 300,7 mg ηλεκτρικής δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ή 136 mg τενοφοβίρης).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Τα Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, είναι χρώματος μπλε, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία, διαστάσεων 20 mm x 10 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ενδείκνυται ως αντιρετροϊκή αγωγή συνδυασμού για τη θεραπεία ενηλίκων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία εφήβων που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1, με αντοχή σε NRTI ή τοξικότητες που αποκλείουν τη χρήση παραγόντων πρώτης γραμμής (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Προφύλαξη πριν από την έκθεση (PrEP)

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ενδείκνυται σε συνδυασμό με πρακτικές ασφαλέστερης σεξουαλικής επαφής για την προφύλαξη πριν από την έκθεση με σκοπό τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της σεξουαλικά μεταδιδόμενης HIV-1 λοίμωξης σε ενήλικες και εφήβους υψηλού κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

Δοσολογία

Θεραπεία του HIV σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, με βάρος 35 kg τουλάχιστον: Ένα δισκίο, μία φορά ημερησίως.

Πρόληψη του HIV σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, με βάρος 35 κιλά τουλάχιστον:

Ένα δισκίο, μία φορά ημερησίως.

Διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα εμπρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης για τη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης εάν κρίνεται απαραίτητη η διακοπή ή η τροποποίηση της δόσης ενός από τα συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Εάν παραλειφθεί κάποια δόση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka εντός 12 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης της δόσης, το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να ληφθεί όσο το δυνατόν συντομότερα και να συνεχιστεί το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν παραλειφθεί κάποια δόση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, δεν πρέπει να ληφθεί η δόση που παραλείφθηκε αλλά πρέπει να συνεχιστεί το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Σε περίπτωση εμέτου εντός 1 ώρας από τη λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, πρέπει να ληφθεί ένα άλλο δισκίο. Εάν ο έμετος εκδηλωθεί αφότου περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, δεν πρέπει να ληφθεί δεύτερη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η εμπρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη απομακρύνονται με νεφρική απέκκριση και η έκθεση στην εμπρισιταμπίνη και στην τενοφοβίρη αυξάνεται σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ενήλικες με νεφρική δυσλειτουργία

Σε άτομα με καθαρή κρεατινίνη (CrCl) <80 mL/min, το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν θεωρείται ότι τα ενδεχόμενα οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων. Βλ. Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις σε ενήλικες με νεφρική δυσλειτουργία

	Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης	Προφύλαξη πριν από την έκθεση
Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 50-80 mL/min)	Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την εφάπαξ ημερήσια δόση (βλ. παράγραφο 4.4).	Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την εφάπαξ ημερήσια δόση σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη με CrCl 60-80 mL/min. Η χρήση δεν συνιστάται σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη με CrCl < 60 mL/min καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).
Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30-49 mL/min)	Συνιστάται χορήγηση κάθε 48 ώρες με βάση τη διαμόρφωση των φαρμακοκινητικών δεδομένων για την εμπρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη με διαφορετικό βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).	Δεν συνιστάται η χρήση σε αυτό τον πληθυσμό.
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία	Δεν συνιστάται καθ' ότι με το δισκίο συνδυασμού δεν μπορούν να επιτευχθούν οι	Δεν συνιστάται η χρήση σε αυτό τον πληθυσμό.

(CrCl <30 mL/min) και ασθενείς υπό αιμοδιάλυση	κατάλληλες μειώσεις στη δόση.	
--	-------------------------------	--

Παιδιατρικός πληθυσμός με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται η χρήση σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χορήγηση. Είναι προτιμότερο το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπορεί να διαλυθεί σε περίπου 100 mL νερού, χυμού πορτοκαλιού ή σταφυλιού και να ληφθεί αμέσως.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Χρήση ως προφύλαξη πριν από την έκθεση σε άτομα με άγνωστο ή θετικό αποτέλεσμα για HIV-1 λοίμωξη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη από στελέχη που φέρουν μεταλλάξεις

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη από στελέχη που φέρουν την K65R μετάλλαξη οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως αντιρετροϊκή θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνολική στρατηγική πρόληψης έναντι της HIV-1 λοίμωξης

Ο συνδυασμός εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν είναι πάντα αποτελεσματικός στην πρόληψη της μόλυνσης από τον HIV-1. Δεν είναι γνωστό το χρονικό διάστημα έως την έναρξη παροχής προστασίας αφότου ξεκινήσει η λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να χρησιμοποιείται ως προφύλαξη πριν από την έκθεση μόνο ως μέρος μιας συνολικής στρατηγικής πρόληψης έναντι της HIV-1 λοίμωξης που περιλαμβάνει τη χρήση άλλων μέτρων πρόληψης του HIV-1 (π.χ. συστηματική και ορθή χρήση προφυλακτικού, γνώση του ασθενή ως προς την κατάσταση της HIV-1 λοίμωξης, τακτική εξέταση για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις).

Κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής σε περίπτωση μη ανιχνεύσιμης HIV-1 λοίμωξης

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να χρησιμοποιείται για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV-1 μόνο σε άτομα όπου έχει επιβεβαιωθεί ότι είναι αρνητικά στον HIV (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ νέου ότι τα άτομα συνεχίζουν να είναι αρνητικά στον HIV ανά τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. τουλάχιστον κάθε 3 μήνες) με χρήση μιας εξέτασης συνδυασμού αντιγόνου/αντισώματος ενόσω λαμβάνεται το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka για προφύλαξη πριν από την έκθεση.

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka από μόνο του δεν αποτελεί πλήρες σχήμα για τη θεραπεία του HIV-1 και έχουν εμφανιστεί μεταλλάξεις αντοχής του HIV-1 σε άτομα με μη ανιχνεύσιμη HIV-1 λοίμωξη τα οποία λαμβάνουν μόνο Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Εάν υφίστανται κλινικά συμπτώματα συμβατά με οξεία ιογενή λοίμωξη και εάν πιθανολογείται η παρουσία πρόσφατων (< 1 μήνα) εκθέσεων στον HIV-1, η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να γίνεται με καθυστέρηση τουλάχιστον ενός μηνός και η κατάσταση του ασθενή ως προς την HIV-1 λοίμωξη να επιβεβαιώνεται εκ νέου πριν την έναρξη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka για προφύλαξη πριν από την έκθεση.

Σημασία συμμόρφωσης

Η αποτελεσματικότητα του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka στη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV-1 είναι στενά συνυφασμένη με τη συμμόρφωση στην αγωγή όπως καταδεικνύεται από τα μετρήσιμα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα (βλ. παράγραφο 5.1). Τα άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη πρέπει να καθίστανται ενήμερα ανά τακτά χρονικά διαστήματα, να ακολουθούν αυστηρά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή C

Οι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και χρόνια ηπατίτιδα B ή C οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι γιατροί πρέπει να ανατρέχουν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για θεραπείες κατά του HIV για το χειρισμό της HIV λοίμωξης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) ή τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εμτρισιταμίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στην προφύλαξη πριν από την έκθεση σε ασθενείς με HBV ή HCV λοίμωξη δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Σε περίπτωση που χορηγείται ταυτόχρονη αντική θεραπεία για την ηπατίτιδα B ή C, παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε επίσης στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Βλ. επίσης κάτω από την παράγραφο *Χρήση με λεδιπασβίρη και σοφοσμπουβίρη ή σοφοσμπουβίρη και βελπατασβίρη*.

Η δισοπροξιλική τενοφοβίρη ενδείκνυται για τη θεραπεία του HBV και η εμτρισιταμίνη έχει δείξει ότι δρα κατά του HBV σε φαρμακοδυναμικές μελέτες, ωστόσο η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των εμτρισιταμίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί συγκεκριμένα για ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη.

Η διακοπή της αγωγής με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με HBV λοίμωξη που διακόπτουν το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, πρέπει να παρακολουθούνται στενά τόσο με κλινικό όσο και με εργαστηριακό έλεγχο για τουλάχιστον αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η επανέναρξη της θεραπείας για ηπατίτιδα B. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, η διακοπή της θεραπείας δεν συνιστάται εφόσον έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των εμτρισιταμίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τον ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό και τη νεφρική οδό αποβολής για την εμτρισιταμίνη, δεν είναι πιθανή η ανάγκη προσαρμογής της δόσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια αντιρετροϊκής αγωγής συνδυασμού (CART) και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση ένδειξης επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής ή οριστικής παύσης της αγωγής.

Νεφρικές επιδράσεις και επιδράσεις στα οστά σε ενήλικες

Νεφρικές επιδράσεις

Η εμτρισιταμίνη και η τενοφοβίρη απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς μέσω ενός συνδυασμού σπειραματικής διήθησης και ενεργού σωληναριακής απέκκρισης. Νεφρική έκπτωση, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφαταιμία και λειτουργική διαταραχή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) έχουν αναφερθεί με τη χρήση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka για την αντιμετώπιση της HIV-1 λοίμωξης ή για χρήση ως προφύλαξη πριν από την έκθεση, συνιστάται ο υπολογισμός της κήθαρσης κρεατινίνης σε όλα τα άτομα.

Σε άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου για νεφρική νόσο, συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κήθαρση κρεατινίνης και φώσφορος ορού) μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες χρήσης, μετά από τρεις μήνες χρήσης και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες.

Σε άτομα που διατρέχουν κίνδυνο για νεφρική νόσο απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Βλ. επίσης παρακάτω στο Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Νεφρική διαχείριση σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Εάν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι $< 1,5 \text{ mg/dL}$ ($0,48 \text{ mmol/L}$) ή η κήθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε $< 50 \text{ mL/min}$ σε οποιονδήποτε ασθενή λαμβάνει Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναξιολογείται εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka σε ασθενείς με μείωση της κήθαρσης κρεατινίνης σε $< 50 \text{ mL/min}$ ή μείωση του φωσφόρου ορού σε $< 1,0 \text{ mg/dL}$ ($0,32 \text{ mmol/L}$). Η διακοπή της θεραπείας με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Η νεφρική ασφάλεια με εμτρισιταμίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη έχει μελετηθεί μόνο σε πολύ περιορισμένο βαθμό σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κήθαρση κρεατινίνης $< 80 \text{ mL/min}$). Προσαρμογές του δοσολογικού μεσοδιαστήματος συνιστώνται για ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και κήθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2). Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι το παρατεταμένο δοσολογικό μεσοδιάστημα δεν είναι ιδανικό και θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη τοξικότητα και ενδεχομένως ανεπαρκή απόκριση. Επιπλέον, σε μία μικρή κλινική μελέτη, μία υποομάδα ασθενών με κήθαρση κρεατινίνης μεταξύ 50 και 60 mL/min οι οποίοι έλαβαν δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε συνδυασμό με εμτρισιταμίνη κάθε 24 ώρες, είχαν 2-4 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην τενοφοβίρη και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, απαιτείται προσεκτική εκτίμηση του οφέλους-κινδύνου όταν το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κήθαρση κρεατινίνης $< 60 \text{ mL/min}$ και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά. Επιπλέον, η κλινική απόκριση στην αγωγή πρέπει να παρακολουθείται στενά σε ασθενείς που λαμβάνουν Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka για παρατεταμένο δοσολογικό μεσοδιάστημα. Η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική

δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) και σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιάλυση εφόσον με το δισκίο συνδυασμού δεν μπορούν να επιτευχθούν οι κατάλληλες μειώσεις στη δόση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική διαχείριση στην προφύλαξη πριν από την έκθεση

Ο συνδυασμός εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει μελετηθεί σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη με κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL/min και κατά συνέπεια δεν συνιστάται για χρήση στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Εάν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ή η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε < 60 mL/min σε οποιοδήποτε άτομο λαμβάνει Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ως προφύλαξη πριν από την έκθεση, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναξιολογείται εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής χρήσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη σε < 60 mL/min ή με μειώσεις στα επίπεδα φωσφόρου ορού σε < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). Η διακοπή χρήσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει επίσης να εξετάζεται ως ενδεχόμενο στην περίπτωση προϊόντας μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Επιδράσεις στα οστά

Οστικές διαταραχές, όπως οστεομαλακία, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως επίμονο ή επιδεινούμενο οστικό άλγος και οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα, μπορεί να σχετίζονται με επαγόμενη από τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Επί υπόνοιας ή ανίχνευσης οστικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη γνωμάτευση.

Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης

Μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) έχουν παρατηρηθεί με το tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και 144 εβδομάδων σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV ή τον ιό HBV (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Αυτές οι μειώσεις της ΟΠ γενικά βελτιώθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. Συνολικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση ή με ιστορικό καταγμάτων των οστών.

Προφύλαξη πριν από την έκθεση

Σε κλινικές μελέτες σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην ΟΠ. Σε μια μελέτη 498 ανδρών, οι μέσες μεταβολές στην ΟΠ από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 κυμαίνονταν από - 0,4% έως - 1,0% στο ισχίο, στη σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου οστού και στον τροchanτήρα σε άνδρες που ελάμβαναν σε ημερήσια βάση εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη ως προφύλαξη (n = 247) έναντι του εικονικού φαρμάκου (n = 251).

Νεφρικές επιδράσεις και επιδράσεις στα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό

Υπάρχουν ασάφειες που συσχετίζονται με τις μακροχρόνιες επιδράσεις της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στους νεφρούς και στα οστά κατά τη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης στον παιδιατρικό πληθυσμό και τις μακροχρόνιες επιδράσεις του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης στους νεφρούς και στα οστά, όταν χρησιμοποιείται ως προφύλαξη πριν από την έκθεση σε μη προσβεβλημένους εφήβους (βλ. παράγραφο 5.1). Επιπλέον, δεν μπορεί να εξακριβωθεί πλήρως η αναστρεψιμότητα της νεφρικής τοξικότητας μετά τη διακοπή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης για τη

θεραπεία του HIV-1 ή μετά τη διακοπή του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης ως προφύλαξη πριν από την έκθεση.

Συνιστάται πολύπλευρη προσέγγιση προκειμένου να σταθμιστεί η σχέση οφέλους/κινδύνου της χρήσης του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης για τη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης ή για την προφύλαξη πριν από την έκθεση, να αποφασιστεί η κατάλληλη παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της απόφασης για διακοπή της θεραπείας) και να μελετηθεί η ανάγκη συμπλήρωσης κατά περίπτωση.

Όταν ο συνδυασμός εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης χρησιμοποιείται για την προφύλαξη πριν από την έκθεση, τα άτομα θα πρέπει να υποβάλλονται σε επαναληπτική αξιολόγηση σε κάθε επίσκεψη προκειμένου να διαπιστώνεται εάν εξακολουθούν να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο HIV-1 λοίμωξης. Ο κίνδυνος της HIV-1 λοίμωξης θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι των δυνητικών επιδράσεων στους νεφρούς και στα οστά από τη μακροχρόνια χρήση του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης.

Νεφρικές επιδράσεις:

Νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνάδουν με την κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 ηλικίας 2 έως < 12 ετών στην κλινική μελέτη GS US 104 0352 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Νεφρική παρακολούθηση

Η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης και φώσφορος ορού) θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης για τη θεραπεία του HIV-1 ή για την προφύλαξη πριν από την έκθεση και θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της χρήσης, όπως στην περίπτωση των ενηλίκων (βλ. παραπάνω).

Νεφρική διαχείριση

Εάν επιβεβαιωθεί ότι ο φώσφορος ορού ανέρχεται σε < 3,0 mg/dL (0,96 mmol/L) σε οποιονδήποτε παιδιατρικό ασθενή λαμβάνει Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεκτιμάται εντός μίας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας νεφρικών διαταραχών, τότε θα πρέπει να λαμβάνεται γνωμάτευση από νεφρολόγο προκειμένου να εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής της χρήσης του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης. Το ενδεχόμενο διακοπής της χρήσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka θα πρέπει επίσης να εξετασθεί στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας

Ισχύουν οι ίδιες συστάσεις με τους ενήλικες (βλ. παρακάτω «Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων»).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν συνιστάται σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η χορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν θα πρέπει να ξεκινά σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και θα πρέπει να διακόπτεται σε παιδιατρικούς ασθενείς που εμφανίζουν νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της χρήσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Επιδράσεις στα οστά

Η χρήση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης μπορεί να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ). Οι επιδράσεις των μεταβολών στην ΟΠ που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και στον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων δεν είναι βέβαιες (βλ. παράγραφο 5.1).

Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας διαταραχών των οστών κατά τη χρήση του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης σε οποιονδήποτε παιδιατρικό ασθενή, θα πρέπει να λαμβάνεται γνωμάτευση από ενδοκρινολόγο και/ή νεφρολόγο.

Βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, τη διδανοσίνη και τη ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα. Οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Τα συμβάματα αυτά συχνά ήταν παροδικά. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις, ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρατηρηθεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη οι οποίοι λαμβάνουν Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ή άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να εξακολουθούν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης και συνεπώς πρέπει να παραμένουν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους σχετιζόμενες με τον ιό HIV.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και/ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση οινοπνευματωδών, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία

στην κίνηση.

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν η ταυτόχρονη χρήση με νεφροτοξικούς παράγοντες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε εβδομαδιαία βάση.

Περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την έναρξη υψηλής δόσης ή πολλαπλών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη και είχαν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Υψηλότερος κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας έχει αναφερθεί σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη που έλαβαν δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε συνδυασμό με αναστολέα πρωτεάσης ενισχυμένο με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη. Απαιτείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και νεφρικούς παράγοντες κινδύνου, η συγχορήγηση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταμπίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη, τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, ή άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν πρέπει να συγχορηγείται με διπιβαλική αδεφοβίρη.

Χρήση με λεδιπασβίρη και σοφοσμπουβίρη, σοφοσμπουβίρη και βελπατασβίρη ή σοφοσμπουβίρη, βελπατασβίρη και βοξилаπρεβίρη

Έχει διαπιστωθεί ότι η συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη, με σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη ή με σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα, ειδικότερα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται μαζί με κάποια αγωγή για τον HIV που περιέχει δισοπροξιλική τενοφοβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη).

Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν συγχορηγείται με λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη, με σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη ή με σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι και τα πιθανά οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη ή σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη ταυτόχρονα με δισοπροξιλική τενοφοβίρη και κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη.

Συγχορήγηση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με διδανασίνη

Η συγχορήγηση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με διδανασίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αγωγή τριπλού συνδυασμού νουκλεοσιδίων

Έχουν υπάρξει αναφορές με υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης αντοχής σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη όταν η δισοπροξιλική τενοφοβίρη συνδυάστηκε με λαμβουδίνη και αβακαβίρη, όπως επίσης και με λαμβουδίνη και διδανασίνη ως θεραπευτικό σχήμα εφ' άπαξ ημερησίως. Υπάρχει στενή ομοιότητα από πλευράς δομής μεταξύ λαμβουδίνης και εμτρισιταμπίνης όπως επίσης και φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ομοιότητες μεταξύ αυτών των δύο παραγόντων. Επομένως, μπορεί να παρατηρηθούν τα ίδια προβλήματα, αν το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka χορηγηθεί με ένα τρίτο νουκλεοσιδικό ανάλογο.

Ηλικιωμένοι

Ο συνδυασμός εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει μελετηθεί σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Λακτόζη

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Καθώς το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka περιέχει εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις έχουν αναγνωριστεί μεμονωμένα με αυτές τις ουσίες ενδέχεται να εμφανιστούν και με το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης κατά τη σταθεροποιημένη κατάσταση όταν η εμτρισιταμπίνη και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα ήταν ίδια με τη φαρμακοκινητική αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη μεμονωμένη χορήγησή τους.

Κλινικές και *in vitro* μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι το ενδεχόμενο των διαμεσολαβούμενων από το CYP450 αλληλεπιδράσεων που εμπλέκουν την εμτρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι χαμηλό.

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταμπίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη, τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ή άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν πρέπει να συγχορηγείται με το διπιβαλική αδεφοβίρη.

Διδανοσίνη

Η συγχορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται από τη νεφρική οδό

Καθώς η εμτρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη αποβάλλονται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για την ενεργό σωληναριακή απέκκριση (π.χ. σιδοφοβίρη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της εμτρισιταμπίνης, της τενοφοβίρης και/ή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα περιλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, τις αμινογλυκοσίδες, την αμφοτερικίνη B, τη φוסκαρνέτη, τη

γκανσικλοβίρη, την πενταμιδίνη, τη βανκομυκίνη, τη σιδοφοβίρη ή την ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ή των μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 2 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔», δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d.» και μία φορά ημερησίως ως «q.d.»). Εάν είναι διαθέσιμα, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% δίνονται εντός παρενθέσεων.

Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ή των μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμπίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιρετροϊκά		
Αναστολείς πρωτεασών		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 έως ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 έως ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 έως ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση σε τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση σε τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 έως ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 έως ↑ 66)	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση σε τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
NRTIs		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
Didanosine/Tenofovir disoproxil	Η συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με διδανασίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανασίνη.	Η συγχορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka με διδανασίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανασίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη διδανασίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία. Η συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανασίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξ αιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανασίνη. Μια μειωμένη δόση των 250 mg διδανασίνης συγχορηγούμενης με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.
Didanosine/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Lamivudine /Tenofovir disoproxil	Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% έως ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 έως ↓ 12) C _{min} : ΔΥ Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 έως ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 έως ↑ 108) C _{min} : ΔΥ	Η λαμβουδίνη και το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. παράγραφο 4.4).
Efavirenz /Tenofovir disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 έως ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 έως ↑ 2) C _{min} : ΔΥ Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 έως ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 έως ↑ 22) C _{min} : ΔΥ	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της εφαιβιρένζης.
ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV)		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxil	Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 έως ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 έως ↓ 0) C _{min} : ΔΥ Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 έως ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 έως ↑ 6) C _{min} : ΔΥ	Η διπιβαλική αδεφοβίρη και το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. παράγραφο 4.4).
Αντιικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 έως ↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54 έως ↑ 84) C _{min} : ↑ 118% (↑ 91 έως ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 34 έως ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% (↑ 45 έως ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% (↑ 27 έως ↑ 64) Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% (↑ 37 έως ↑ 58) C _{min} : ↑ 47% (↑ 38 έως ↑ 57)	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, λεδιπασβίρης/σοφοσμπουβίρης και αταζαναβίρης/ριτοναβίρης δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη). Ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 έως ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 έως ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 έως ↑ 63) Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 έως ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 έως ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 έως ↑ 70)	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, λεδιπασβίρης/σοφοσμπουβίρης και νταρουναβίρης/ριτοναβίρης, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη). Ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 έως ↓ 25) C _{max} : ↓ 34% (↓ 41 έως ↑ 25) C _{min} : ↓ 34% (↓ 43 έως ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 έως ↑ 123) C _{max} : ↑ 79% (↑ 56 έως ↑ 104) C _{min} : ↑ 163% (↑ 137 έως ↑ 197)	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση σε τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 έως ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91% (↑ 74	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση σε τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχорήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
	έως ↑ 110)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 έως ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 έως ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 έως ↑ 126)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση σε τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 έως ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 έως ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 έως ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 έως ↑ 350)	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχорήγησης δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, σοφوسμπουβίρης/βελπατασβίρης και αταζαναβίρης/ριτοναβίρης, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με σοφوسμπουβίρη/βελπατασβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη). Ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
	Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 έως ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 έως ↑ 44) Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 έως ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 έως ↑ 48)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 έως ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 έως ↓ 29) GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 έως ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης και νταρουναβίρης/ριτοναβίρης, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη). Ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
	Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 έως ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 έως ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 έως ↑ 59)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 έως ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 έως ↓ 29) GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 έως ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 έως ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχρόνησης δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης και λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, δύνανται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη). Ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
	έως ↑ 57) Cmin: ↔	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS 331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21% (↓ 58 έως ↑ 48) Emtricitabine: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 έως ↑ 45) Cmax: ↑ 46% (↑ 39 έως ↑ 54) Cmin: ↑ 70% (↑ 61 έως ↑ 79)	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση σε τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 έως ↑ 67) GS 331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 έως ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57	Η συγχορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης και εφαιβιρένζης αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βελπατασβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
	έως ↓ 36) C _{min} : ↓ 57% (↓ 64 έως ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 έως ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 έως ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 έως ↑ 143)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovi r disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS 331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 έως ↑ 46) C _{max} : ↑ 44% (↑ 33 έως ↑ 55) C _{min} : ↑ 84% (↑ 76 έως ↑ 92)	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση σε τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης των δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης/βοξилаπρεβίρης και δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, ενδέχεται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη). Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 έως ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 έως ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 έως ↑ 45) C _{min} : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ribavirin/Tenofovir disoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 έως ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 έως ↑ 1) C _{min} : ΔΥ	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ριμπαβιρίνης.
Αντιικοί παράγοντες για τον ιό του έρπητα		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 έως ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 έως ↑ 11) C _{min} : ΔΥ Emtricitabine: AUC: ↓ 7% (↓ 13 έως ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 έως ↑ 1) C _{min} : ΔΥ	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της φαισικλοβίρης.
Φάρμακα κατά των μυκοβακτηρίων		
Rifampicin/Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 έως ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 έως ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 έως ↓ 9)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ΑΠΟ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
Norgestimate/Ethinyl oestradiol/Tenofovir disoproxil	Norgestimate: AUC: ↓ 4% (↓ 32 έως ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 έως ↑ 24) C _{min} : ΔΥ Ethinyl oestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 έως ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 έως ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 έως ↑ 6)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των νοργεστιμάτης/αιθυνιλικής οιστραδιόλης.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 έως ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 έως ↑ 9) C _{min} : ΔΥ Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 έως ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 έως ↓ 5) C _{min} : ΔΥ Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 έως ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 27) C _{min} : ΔΥ	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της τακρόλιμους.
ΟΠΙΟΥΧΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Μεθαδόνη/Tenofovir disoproxil	Μεθαδόνη: AUC: ↑ 5% (↓ 2 έως ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 έως ↑ 14) C _{min} : ΔΥ	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.

ΔΥ = δεν υπολογίστηκε.

N/A = δεν εφαρμόζεται.

¹ Δεδομένα που προέκυψαν από τη χορήγηση δόσης ταυτόχρονα με λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη. Η κλιμακωτή χορήγηση (με διαφορά 12 ωρών) έδωσε παρόμοια αποτελέσματα.

² Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης.

³ Μελέτη που πραγματοποιήθηκε με επιπλέον βοξилаπρεβίρη 100 mg για να επιτευχθούν εκθέσεις σε βοξилаπρεβίρη που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη HCV.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης

περισσότερες από 1.000) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενες με την εμπρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Μελέτες σε ζώα με την εμπρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της κύησης, εάν αυτό κρίνεται απαραίτητο.

Θηλασμός

Η εμπρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη έχει αποδειχθεί ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της εμπρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης στα νεογνίδια/βρέφη. Συνεπώς το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με τις επιπτώσεις του συνδυασμού εμπρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιπτώσεις της εμπρισιταμπίνης ή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, τα άτομα πρέπει να ενημερωθούν ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με εμπρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη αναφέρθηκε ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

HIV-1 λοίμωξη

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν δυνητικώς ή πιθανώς σχετιζόμενες με την εμπρισιταμπίνη και/ή τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ήταν ναυτία (12%) και διάρροια (7%) σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης σε ενήλικες (GS-01-934, βλ. παράγραφο 5.1). Το προφίλ ασφάλειας της εμπρισιταμπίνης και της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν σύμφωνο με την προηγούμενη εμπειρία με αυτούς τους παράγοντες όταν ο καθένας χορηγήθηκε μαζί με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Προφύλαξη πριν από την έκθεση

Δεν εντοπίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό εμπρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (iPrEx, Partners PrEP) στις οποίες 2.830 ενήλικες χωρίς HIV-1 λοίμωξη έλαβαν εμπρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη μία φορά ημερησίως ως προφύλαξη πριν από την έκθεση. Οι ασθενείς τελούσαν υπό παρακολούθηση για διάμεσο διάστημα 71 εβδομάδων και 87 εβδομάδων, αντίστοιχα. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε στην ομάδα του συνδυασμού εμπρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στη μελέτη iPrEx ήταν η κεφαλαλγία (1%).

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρήθηκαν τουλάχιστον δυνητικώς σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη και την εμπρισιταμπίνη από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη καταγράφονται στον Πίνακα 3, πιο κάτω, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος του σώματος και συχνότητα εμφάνισης. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$

έως < 1/100) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1/1.000).

Πίνακας 3: Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη και την εμπρισιταμπίνη βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

Συχνότητα	Εμπρισιταμπίνη	Δισοπροξιλική τενοφοβίρη
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>		
Συχνές:	ουδετεροπενία	
Όχι συχνές:	αναιμία ²	
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>		
Συχνές:	αλλεργική αντίδραση	
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>		
Πολύ συχνές:		υποφωσφαταιμία ¹
Συχνές:	υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία	
Όχι συχνές:		υποκαλιαιμία ¹
Σπάνιες:		γαλακτική οξέωση
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>		
Συχνές:	αϋπνία, μη φυσιολογικά όνειρα	
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>		
Πολύ συχνές:	κεφαλαλγία	ζάλη
Συχνές:	ζάλη	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>		
Πολύ συχνές:	διάρροια, ναυτία	διάρροια, έμετος, ναυτία
Συχνές:	αυξημένα επίπεδα αμυλάσης συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατικής αμυλάσης, αυξημένα επίπεδα λιπάσης ορού, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμός
Όχι συχνές:		παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>		
Συχνές:	αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) στον ορό και/ή αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) στον ορό, υπερχολερυθριναιμία	αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
Σπάνιες:		ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>		
Πολύ συχνές:		εξάνθημα
Συχνές:	κυστικό-φουσαλλιδωτό εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αποχρωματισμός του δέρματος (υπερμελάγχρωση) ²	
Όχι συχνές:	αγγειοοίδημα ³	
Σπάνιες:		αγγειοοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>		
Πολύ συχνές:	αυξημένα επίπεδα κίνησης της κρεατίνης	
Συχνές:		μειωμένη οστική πυκνότητα
Όχι συχνές:		ραβδομυόλυση ¹ , μυϊκή αδυναμία ¹
Σπάνιες:		οστεομαλακία (εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) ^{1,3} , μυοπάθεια ¹
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>		
Όχι συχνές:		αυξημένη κρεατινίνη, πρωτεϊνουρία, λειτουργική διαταραχή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi

Συχνότητα	Εμπρισιταμπίνη	Δισοπροξιλική τενοφοβίρη
Σπάνιες:		νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) ³ , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>		
Πολύ συχνές:		εξασθένιση
Συχνές:	πόνος, εξασθένιση	

¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της λειτουργικής διαταραχής του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Δεν θεωρείται αιτιωδώς σχετιζόμενη με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

² Συχνή ήταν η αναιμία και πολύ συχνός ο αποχρωματισμός του δέρματος (αυξημένη υπερμελάγχρωση), όταν η εμπρισιταμπίνη χορηγήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς.

³ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενήλικες ή σε κλινικές μελέτες του HIV για την εμπρισιταμπίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς ή σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στη δισοπροξιλική τενοφοβίρη για τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στην εμπρισιταμπίνη σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (n = 1.563) ή στη δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7.319).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Η λειτουργική διαταραχή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Ασθενείς σε κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (όπως ασθενείς με νεφρικούς παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα) έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλιπή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη διακοπή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτική οξέωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά γαλακτικής οξέωσης με το tenofovir disoproxil ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά. Οι ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι επάγουν γαλακτική οξέωση, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βαριάς γαλακτικής οξέωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με αναγνωρισμένους γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εμπιρισταμπίνη βασίζεται στην εμπειρία από τρεις παιδιατρικές μελέτες (n = 169) στις οποίες πρωτοθεραπευόμενοι παιδιατρικοί ασθενείς (n = 123) και παιδιατρικοί ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (n = 46), ηλικίας 4 μηνών έως 18 ετών, οι οποίοι είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV, έλαβαν εμπιρισταμπίνη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ενήλικες, η αναιμία (9,5%) και ο δυσχρωματισμός του δέρματος (31,8%) παρουσιάστηκαν συχνότερα στις κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς από ότι σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8, Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα).

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη βασίζεται σε δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές (μελέτες GS US 104 0321 και GS US 104 0352) σε 184 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 18 ετών) που προσβλήθηκαν από τον ιό HIV-1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη (n = 93) ή εικονικό/ενεργό συγκριτικό φάρμακο (n = 91) σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη ήταν σύμφωνες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα και 5.1).

Μειώσεις της ΟΠ έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε εφήβους (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) που προσβλήθηκαν από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες Z της ΟΠ που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν δισοπροξιλική τενοφοβίρη ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε παιδιά (ηλικίας 2 έως 15 ετών) που προσβλήθηκαν από τον ιό HIV-1, οι βαθμολογίες Z της ΟΠ που παρατηρήθηκαν σε άτομα που μετέβησαν σε δισοπροξιλική τενοφοβίρη ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα που παρέμειναν στο σχήμα τους που περιείχε σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στη μελέτη GS US 104 0352, 89 παιδιατρικοί ασθενείς που προσβλήθηκαν από τον ιό HIV-1 με διάμεση ηλικία 7 ετών (εύρος από 2 έως 15 έτη) εκτέθηκαν σε δισοπροξιλική τενοφοβίρη για διάμεσο διάστημα 331 εβδομάδων. Οκτώ από τους 89 ασθενείς (9,0%) διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Επτά ασθενείς είχαν τιμές εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) μεταξύ 70 και 90 mL/min/1,73 m². Από αυτούς τους ασθενείς, 3 παρουσίασαν κλινικά σημαντική μείωση του εκτιμώμενου GFR κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο οποίος βελτιώθηκε μετά τη διακοπή της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Άτομα με νεφρική δυσλειτουργία

καθώς η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε οποιονδήποτε ενήλικα με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνει Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka δεν συνιστάται σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV ή HCV λοίμωξη

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της εμπιρισταμπίνης και της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών με HIV λοίμωξη οι οποίοι είχαν συνυπάρχουσα HBV (n = 13) ή HCV (n = 26) λοίμωξη στη μελέτη GS-01-934, ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν μολυνθεί από τον ιό HIV χωρίς συνυπάρχουσα λοίμωξη. Εν τούτοις, όπως θα αναμένονταν για αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών, παρατηρήθηκαν πιο συχνά αυξήσεις των AST και ALT από ότι στο γενικό πληθυσμό με HIV λοίμωξη.

Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV, παρουσιάστηκε κλινική και εργαστηριακή ένδειξη ηπατίτιδας, μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το άτομο πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8) και πρέπει να εφαρμόζεται η συνήθης υποστηρικτική αγωγή, όπως απαιτείται.

Ποσοστό έως 30% της δόσης της εμτρισιταμπίνης και περίπου 10% της δόσης της τενοφοβίρης μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιάλυση. Δεν είναι γνωστό εάν η εμτρισιταμπίνη ή η τενοφοβίρη μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή διάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, αντικά για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR03

Μηχανισμός δράσης

Η εμτρισιταμπίνη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτιδίνης. Η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μετατρέπεται *in vivo* σε τενοφοβίρη, ένα μονοφωσφορικό νουκλεοσίδιο (νουκλεοτίδιο) ανάλογο της μονοφωσφορικής αδενοσίνης. Τόσο η εμτρισιταμπίνη όσο και η τενοφοβίρη εμφανίζουν εξειδικευμένη δράση έναντι του ανθρώπινου ιού της ανοσοανεπάρκειας (HIV-1 και HIV-2) και του ιού της ηπατίτιδας B.

Η εμτρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη φωσφορυλιώνονται από κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζουν τριφωσφορική εμτρισιταμπίνη και διφωσφορική τενοφοβίρη, αντίστοιχα. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι τόσο η εμτρισιταμπίνη όσο και η τενοφοβίρη μπορούν να φωσφορυλιωθούν πλήρως όταν βρίσκονται ταυτόχρονα σε συνδυασμό μέσα στα κύτταρα. Η τριφωσφορική εμτρισιταμπίνη και η διφωσφορική τενοφοβίρη αναστέλλουν ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-1 με αποτέλεσμα τον τερματισμό της αλύσου του DNA.

Τόσο η τριφωσφορική εμτρισιταμπίνη όσο και η διφωσφορική τενοφοβίρη είναι ασθενείς αναστολείς των DNA πολυμερασών των θηλαστικών και δεν υπήρξε ένδειξη για τοξικότητα στα μιτοχόνδρια είτε *in vitro* είτε *in vivo*.

Αντιική δραστηριότητα *in vitro*

Παρατηρήθηκε συνεργιστική αντιική δράση με το συνδυασμό εμτρισιταμπίνης και τενοφοβίρης *in vitro*. Παρατηρήθηκαν επιπροσθέτως συνεργιστικές επιδράσεις σε μελέτες συνδυασμού με αναστολείς πρωτεάσης και με νουκλεοσιδικούς και μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της HIV ανάστροφης μεταγραφάσης.

Αντοχή

In vitro

Παρατηρήθηκε αντοχή *in vitro* και σε ορισμένους ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV-1 λόγω της ανάπτυξης της μετάλλαξης M184V/I με την εμτρισιταμπίνη ή της μετάλλαξης K65R με την τενοφοβίρη.

Ιοί ανθεκτικοί στην εμτρισιταμπίνη που έφεραν τη μετάλλαξη M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, στη σταβουδίνη, στην τενοφοβίρη και στη ζιδοβουδίνη. Η μετάλλαξη K65R μπορεί επίσης να επιλεγεί με την αμπακαβίρη ή τη διδανοσίνη και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία σε αυτούς τους παράγοντες πλέον της λαμβουδίνης, της εμτρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης. Η δισοπροξιλική τενοφοβίρη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με HIV-1 που φέρει την K65R μετάλλαξη. Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην ανάστροφη μεταγραφάση HIV-1 έχει επιλεγεί από την τενοφοβίρη και οδηγεί σε χαμηλού επιπέδου μειωμένη ευαισθησία στην αμπακαβίρη, στην εμτρισιταμπίνη, στη λαμβουδίνη και στην τενοφοβίρη. Περιπτώσεις με HIV-1 που εμφανίζουν 3 ή περισσότερες μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν είτε τη M41L ή τη L210W μετάλλαξη της ανάστροφης μεταγραφάσης επέδειξαν μειωμένη ευαισθησία στην αγωγή με δισοπροξιλική τενοφοβίρη.

In vivo – θεραπεία της λοίμωξης από HIV-1

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ανοιχτής επισημάνσης (GS-01-934) σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, διεξήχθη γονοτυπικός έλεγχος σε δείγματα πλάσματος HIV-1 από όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV RNA > 400 αντίγραφα/mL την εβδομάδα 48, 96 ή 144 ή κατά τη στιγμή της πρόωρης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης. Την εβδομάδα 144:

- Η μετάλλαξη M184V/I αναπτύχθηκε σε 2/19 (10,5%) δείγματα που αναλύθηκαν από ασθενείς στην ομάδα εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης/εφαβιρένζης και σε 10/29 (34,5%) δείγματα που αναλύθηκαν από ασθενείς στην ομάδα λαμβουδίνης/ζιδοβουδίνης/εφαβιρένζης (τιμή $p < 0,05$, δοκιμασία Fisher Exact η οποία συγκρίνει την ομάδα εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με την ομάδα λαμβουδίνης/ζιδοβουδίνης σε όλους τους ασθενείς).
- Κανένας ιός που αναλύθηκε δεν περιείχε την K65R ή την K70E μετάλλαξη.
- Γονοτυπική αντοχή στην εφαβιρένζη, με κυρίαρχη την K103N μετάλλαξη, εξελίχθηκε σε ιό σε 13/19 (68%) ασθενείς στην ομάδα εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης/εφαβιρένζης και σε ιό σε 21/29 (72%) ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης.

In vivo – προφύλαξη πριν από την έκθεση

Αναλύθηκαν δείγματα πλάσματος ατόμων χωρίς HIV-1 λοίμωξη από 2 κλινικές μελέτες, την iPrEx και την Partners PrEP, για 4 παραλλαγές του HIV-1 που εκφράζουν υποκαταστάσεις αμινοξέων (δηλ. K65R, K70E, M184V και M184I), οι οποίες μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν αντοχή στην τενοφοβίρη ή στην εμτρισιταμπίνη. Στην κλινική μελέτη iPrEx, δεν ανιχνεύθηκαν παραλλαγές του HIV-1 που εκφράζουν τις μεταλλάξεις K65R, K70E, M184V ή M184I τη στιγμή της ορομετατροπής μεταξύ των ατόμων που μολύνθηκαν από τον ιό HIV-1 μετά την ένταξή τους στη μελέτη. Σε 3 από τα 10 άτομα που εκδήλωσαν οξεία HIV λοίμωξη κατά την ένταξη στη μελέτη, ανιχνεύθηκαν οι μεταλλάξεις M184I και M184V στον ιό HIV σε 2 από τα 2 άτομα στην ομάδα του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και σε 1 από τα 8 άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην κλινική μελέτη Partners PrEP, δεν ανιχνεύθηκαν παραλλαγές του HIV-1 που εκφράζουν τις μεταλλάξεις K65R, K70E, M184V ή M184I τη στιγμή της ορομετατροπής μεταξύ των ατόμων που μολύνθηκαν από τον ιό HIV-1 κατά τη διάρκεια της μελέτης. Σε 2 από τα 14 άτομα που εκδήλωσαν οξεία HIV λοίμωξη κατά την ένταξη στη μελέτη, ανιχνεύθηκε η μετάλλαξη K65R στον ιό HIV σε 1 από τα 5 άτομα στην ομάδα της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης 245 mg και η μετάλλαξη M184V (που σχετίζεται με αντοχή στην εμτρισιταμπίνη) ανιχνεύθηκε στον ιό HIV σε 1 από τα 3 άτομα στην ομάδα του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.

Κλινικά δεδομένα

Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ανοιχτής επισημάνσης (GS-01-934), πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν είτε σχήμα εμπρισιταμπίνης, δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και εφαιβιρένζης (n=255) μία φορά ημερησίως είτε σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης δύο φορές ημερησίως και εφαιβιρένζης μία φορά ημερησίως (n=254). Οι ασθενείς στην ομάδα εμπρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης έλαβαν εμπρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη και εφαιβιρένζη από την εβδομάδα 96 έως την εβδομάδα 144. Κατά την έναρξη της θεραπείας, στις τυχαιοποιημένες ομάδες τα επίπεδα HIV-1 RNA πλάσματος (5,02 και 5,00 log₁₀ αντίγραφα/mL) και ο αριθμός κυττάρων CD4 (233 και 241 κύτταρα/mm³) ήταν παρόμοια. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για αυτή τη μελέτη ήταν η επίτευξη και η διατήρηση επιβεβαιωμένων συγκεντρώσεων HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/mL για 48 εβδομάδες. Δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας για 144 εβδομάδες συμπεριέλαβαν το ποσοστό των ασθενών με συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 ή < 50 αντίγραφα/mL και τη μεταβολή του αριθμού κυττάρων CD4 από την έναρξη της θεραπείας.

Τα δεδομένα 48 εβδομάδων για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο έδειξαν ότι ο συνδυασμός εμπρισιταμπίνης, δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και εφαιβιρένζης παρείχε αντιϊκή αποτελεσματικότητα που υπερτερούσε σε σύγκριση με αυτή από το σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης με εφαιβιρένζη όπως φαίνεται στον Πίνακα 4. Τα δεδομένα των 144 εβδομάδων για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο παρουσιάζονται επίσης στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας 48 και 144 εβδομάδων από τη μελέτη GS-01-934 στην οποία η εμπρισιταμπίνη, η δισοπροξιλική τενοφοβίρη και η εφαιβιρένζη χορηγήθηκαν σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

	GS-01-934 Θεραπεία για 48 εβδομάδες		GS-01-934 Θεραπεία για 144 εβδομάδες	
	Emtricitabine+ tenofovir disoproxil + efavirenz	Lamivudine+ zidovudine+ efavirenz	Emtricitabine+ tenofovir disoproxil + efavirenz*	Lamivudine+ zidovudine+ efavirenz
HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/mL (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
τιμή p	0,002**		0,004**	
% διαφορά (95%CI)	11% (4% έως 19%)		13% (4% έως 22%)	
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
τιμή p	0,021**		0,082**	
% διαφορά (95%CI)	9% (2% έως 17%)		8% (-1% έως 17%)	
Μέση μεταβολή στη μέτρηση των κυττάρων CD4 (κύτταρα/mm ³) από την έναρξη	+190	+158	+312	+271
τιμή p	0,002 ^a		0,089 ^a	
Διαφορά (95%CI)	32 (9 έως 55)		41 (4 έως 79)	

* Σε ασθενείς που λάμβαναν εμπρισιταμπίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη και εφαιβιρένζη δόθηκε εμπρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη και εφαιβιρένζη από την εβδομάδα 96 έως την εβδομάδα 144.

** Η τιμή p βασίστηκε στη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel στρωματοποιημένη για τη μέτρηση των κυττάρων CD4 κατά την έναρξη.

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (Χρόνος μέχρι την Απώλεια Ιολογικής Ανταπόκρισης)

a: Δοκιμασία Van Elteren

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (M02-418), 190 πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ενήλικες έλαβαν εμπρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη μία ή δύο φορές ημερησίως. Την εβδομάδα 48 το 70% των ασθενών σε σχήμα λοπιναβίρης/ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως και το 64% των ασθενών σε σχήμα λοπιναβίρης/ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως κατέδειξαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL. Οι μέσες μεταβολές στον αριθμό κυττάρων CD4 από την έναρξη της θεραπείας ήταν +185 κύτταρα/mm³ και +196 κύτταρα/mm³, αντίστοιχα.

Η περιορισμένη κλινική εμπειρία από ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV και HBV λοίμωξη υποδηλώνει ότι η αγωγή με εμπρισιταμπίνη ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία

για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των HBV DNA (μείωση 3 log₁₀ ή μείωση 4 έως 5 log₁₀, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 4.4).

Προφύλαξη πριν από την έκθεση

Η μελέτη iPrEx (CO-US-104-0288) αξιολόγησε το συνδυασμό εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ή το εικονικό φάρμακο σε 2.499 άνδρες (ή διαφυλικές γυναίκες) χωρίς HIV λοίμωξη που έχουν σεξουαλική επαφή με άνδρες και οι οποίοι θεωρούνταν υψηλού κινδύνου για εμφάνιση HIV λοίμωξης. Οι ασθενείς τελούσαν υπό παρακολούθηση για 4.237 ανθρωπο-έτη. Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Πληθυσμός μελέτης από τη μελέτη CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Εικονικό φάρμακο (n = 1248)	Εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη (n = 1251)
Ηλικία (Ετη), Μέσος όρος (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Φυλή, N (%)		
Έγχρωμη/Αφροαμερικανική	97 (8)	117 (9)
Λευκή	208 (17)	223 (18)
Μικτή/Άλλη	878 (70)	849 (68)
Ασιατική	65 (5)	62 (5)
Ισπανική/Λατινική Εθνικότητα, N (%)	906 (73)	900 (72)
Παράγοντες Σεξουαλικού Κινδύνου κατά τη Διαλογή		
Αριθμός Συντρόφων τις Τελευταίες 12 Εβδομάδες, Μέσος όρος (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI τις Τελευταίες 12 Εβδομάδες, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI με Σύντροφο HIV+ (ή αγνώστου κατάστασης) τους Τελευταίους 6 Μήνες, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Συμμετοχή σε Συναλλακτική Σεξουαλική Επαφή τους Τελευταίους 6 Μήνες, N (%)	510 (41)	517 (41)
Σύντροφος που είναι γνωστό ότι είναι HIV+ τους Τελευταίους 6 Μήνες, N (%)	32 (3)	23 (2)
Οροαντίδραση για Σύφιλη, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Λοίμωξη Ορού από τον Ιό του Απλού Έρπητα Τύπου 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Αντίδραση Λευκοκυτταρικής Εστεράσης Ούρων Θετική, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = παθητική πρωκτική επαφή χωρίς προφυλακτικό

Στον Πίνακα 6 εμφανίζονται οι επιπτώσεις της HIV ορομετατροπής συνολικά καθώς και στο υποσύνολο που αναφέρεται παθητική πρωκτική επαφή χωρίς προφυλακτικό. Η αποτελεσματικότητα ήταν στενά συνυφασμένη με τη συμμόρφωση στην αγωγή όπως αξιολογήθηκε από την ανίχνευση των επιπέδων φαρμάκου στο πλάσμα ή ενδοκυτταρικά σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων (Πίνακας 7).

Πίνακας 6: Αποτελεσματικότητα στη μελέτη CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Εικονικό φάρμακο	Εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη	Τιμή p ^{α, β}
Ανάλυση mITT			
Ορομετατροπές / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Μείωση Σχετικού Κινδύνου (CI 95%) ^β	42% (18%, 60%)		
URAI Εντός 12 Εβδομάδων Πριν από τη Διαλογή, Ανάλυση mITT			
Ορομετατροπές / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Μείωση Σχετικού Κινδύνου (CI 95%) ^β	52% (28%, 68%)		

^α Τιμές p βάσει δοκιμασίας λογαριθμικής κατάταξης (log-rank). Οι τιμές p για την URAI αναφέρονται στη μηδενική

υπόθεση ότι η αποτελεσματικότητα διέφερε μεταξύ των στρωμάτων των υποομάδων (URAI, χωρίς URAI).

^β. Μείωση σχετικού κινδύνου που υπολογίζεται για την mITT βάσει της εμφανισθείσας ορομετατροπής, δηλ., που προκύπτει μετά την έναρξη της μελέτης μέχρι την πρώτη επίσκεψη μετά τη θεραπεία (περίπου 1 μήνα μετά την τελευταία διανομή του φαρμάκου της μελέτης).

Πίνακας 7: Αποτελεσματικότητα και συμμόρφωση στην αγωγή στη μελέτη CO-US-104-0288 (iPrEx, αντιστοιχισμένη ανάλυση ασθενών μαρτύρων)

Κοόρτη	Ανιχνευθέν Φάρμακο	Μη Ανιχνευθέν Φάρμακο	Μείωση Σχετικού Κινδύνου (αμφίπλευρο CI 95%) ^α
Ασθενείς HIV-Θετικοί	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Αντιστοιχισμένοι Μάρτυρες HIV-Αρνητικοί	63 (44%)	81 (56%)	—

^α Μείωση σχετικού κινδύνου που υπολογίζεται βάσει της εμφανισθείσας (μετά την έναρξη της μελέτης) ορομετατροπής από την περίοδο λήψης της διπλά τυφλής θεραπείας και έως την περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 8 εβδομάδων.

Αξιολογήθηκαν μόνο δείγματα από ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εμπρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη ως προς τα ανιχνεύσιμα επίπεδα δισοπροξιλικής τενοφοβίρης-DP στο πλάσμα ή ενδοκυτταρικά.

Η κλινική μελέτη Partners PrEP (CO-US-104-0380) αξιολόγησε το συνδυασμό εμπρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg, ή το εικονικό φάρμακο σε 4.758 άτομα χωρίς HIV λοίμωξη από την Κέννα ή την Ουγκάντα σε οροασύμβατα ετεροφυλόφιλα ζευγάρια. Οι ασθενείς τελούσαν υπό παρακολούθηση για 7.830 ανθρωπο-έτη. Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Πληθυσμός μελέτης από τη μελέτη CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Εικονικό φάρμακο (n = 1584)	Δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg (n = 1584)	Εμπρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη (n = 1579)
Ηλικία (Ετη), Διάμεσος (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Φύλο, N (%)			
Ανδρας	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Γυναίκα	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Βασικά Χαρακτηριστικά Ζευγαριού, N (%) ή Διάμεσος (Q1, Q3)			
Σε γάμο με σύντροφο που συμμετέχει στη μελέτη	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Έτη συμβίωσης με σύντροφο που συμμετέχει στη μελέτη	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Έτη που είναι γνωστή η οροασύμβατη κατάσταση	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζεται η επίπτωση της HIV ορομετατροπής. Ο ρυθμός της HIV-1 ορομετατροπής στους άνδρες ήταν 0,24/100 ανθρωπο-έτη έκθεσης στο συνδυασμό εμπρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και ο ρυθμός της HIV-1 ορομετατροπής στις γυναίκες ήταν 0,95/100 ανθρωπο-έτη έκθεσης στο συνδυασμό εμπρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Η αποτελεσματικότητα ήταν στενά συνυφασμένη με τη συμμόρφωση στην αγωγή όπως αξιολογήθηκε από την ανίχνευση των επιπέδων φαρμάκου στο πλάσμα ή ενδοκυτταρικά και ήταν υψηλότερη στους συμμετέχοντες της υπομελέτης που έλαβαν ενεργό συμβουλευτική υποστήριξη σε θέματα συμμόρφωσης και όπως δεικνύεται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 9: Αποτελεσματικότητα στη μελέτη CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Εικονικό φάρμακο	Δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg	Εμπρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη
Ορομετατροπές / N ^α	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Επίπτωση ανά 100 ανθρωπο-έτη (CI 95%)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Μείωση Σχετικού Κινδύνου (CI 95%)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^α Μείωση σχετικού κινδύνου που υπολογίζεται για την κοόρτη mITT βάσει της εμφανισθείσας ορομετατροπής (μετά την

έναρξη της μελέτης). Διενεργούνται συγκρίσεις για τις ομάδες της μελέτης που λαμβάνουν ενεργό φάρμακο έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 10: Αποτελεσματικότητα και συμμόρφωση στην αγωγή στη μελέτη CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Ποσοτικοποίηση Φαρμάκου Μελέτης	Αριθμός Ατόμων με Ανιχνευθείσα Τενοφοβίρη/Σύνολο δειγμάτων (%)		Εκτιμώμενος Κίνδυνος για Προστασία από HIV-1: Ανίχνευση Έναντι Μη Ανίχνευσης Τενοφοβίρης	
	Ασθενής	Κοόρτη	Μείωση Σχετικού Κινδύνου (CI 95%)	Τιμή p
Ομάδα FTC/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ^α	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Ομάδα δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ^α	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Υπομελέτη Συμμόρφωσης	Συμμετέχοντες στην Υπομελέτη Συμμόρφωσης ^β		Μείωση Σχετικού Κινδύνου (CI 95%)	Τιμή p
	Εικονικό φάρμακο	Δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg + Εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη		
Ορομετατροπές / N ^β	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^α «Ασθενής» = εμφάνισε HIV ορομετατροπή, «Κοόρτη» = 100 συμμετέχοντες που επιλέχθηκαν τυχαία από καθεμία από τις ομάδες δισοπροξιλικής τενοφοβίρης 245 mg και εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Αξιολογήθηκαν μόνο δείγματα Ασθενών ή Κοόρτης από συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg ή σε εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη για ανιχνεύσιμα επίπεδα τενοφοβίρης στο πλάσμα.

^β Οι συμμετέχοντες στην υπομελέτη τελούσαν υπό ενεργό παρακολούθηση για συμμόρφωση στην αγωγή, π.χ. απρόσμενες επισκέψεις στο σπίτι και καταμετρήσεις χαπιών, και έλαβαν συμβουλευτική υποστήριξη για τη βελτίωση της συμμόρφωσης στο φάρμακο της μελέτης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης στον παιδιατρικό πληθυσμό

Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες με το συνδυασμό εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης στον παιδιατρικό πληθυσμό με HIV-1 λοίμωξη.

Η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης τεκμηριώθηκε από μελέτες που διενεργήθηκαν με την εμτρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη όταν χορηγούνται ως μεμονωμένοι παράγοντες.

Μελέτες με εμτρισιταμπίνη

Σε βρέφη και παιδιά ηλικίας άνω των 4 μηνών, η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν εμτρισιταμπίνη πέτυχε ή διατήρησε πλήρη καταστολή του HIV-1 RNA στο πλάσμα για 48 εβδομάδες (89% πέτυχαν ≤ 400 αντίγραφα/mL και 77% πέτυχαν ≤ 50 αντίγραφα/mL).

Μελέτες με δισοπροξιλική τενοφοβίρη

Στη μελέτη GS US 104 0321, 87 ασθενείς, ηλικίας 12 έως < 18 ετών, που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 και είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, έλαβαν θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη (n = 45) ή εικονικό φάρμακο (n = 42) σε συνδυασμό με μια βελτιστοποιημένη υποκείμενη θεραπεία (OBR) για 48 εβδομάδες. Λόγω των περιορισμών της μελέτης, δεν καταδείχθηκε όφελος της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με βάση τα επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 24. Ωστόσο, αναμένεται όφελος για τον εφηβικό πληθυσμό βάσει της

παρέκτασης των δεδομένων ενηλίκων και των συγκριτικών δεδομένων φαρμακοκινητικής (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη ή εικονικό φάρμακο, η μέση βαθμολογία Z της ΟΠ οσφυϊκής μοίρας ήταν -1,004 και -0,809, και η μέση βαθμολογία Z της ΟΠ ολόκληρου του σώματος ήταν -0,866 και -0,584, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μέσες μεταβολές την εβδομάδα 48 (τέλος της διπλής τυφλής φάσης) ήταν -0,215 και -0,165 στη βαθμολογία Z της ΟΠ οσφυϊκής μοίρας, και -0,254 και -0,179 στη βαθμολογία Z της ΟΠ ολόκληρου του σώματος για τις ομάδες της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Ο μέσος ρυθμός αύξησης της ΟΠ ήταν μικρότερος στην ομάδα της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Την εβδομάδα 48, έξι έφηβοι της ομάδας της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και ένας έφηβος της ομάδας του εικονικού φαρμάκου είχαν σημαντική απώλεια ΟΠ οσφυϊκής μοίρας (ορίζεται ως απώλεια > 4%). Στους 28 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία 96 εβδομάδων με δισοπροξιλική τενοφοβίρη, οι βαθμολογίες Z της ΟΠ μειώθηκαν κατά -0,341 για την οσφυϊκή μοίρα και κατά -0,458 για ολόκληρο το σώμα.

Στη μελέτη GS US 104 0352, 97 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, ηλικίας 2 έως < 12 ετών με σταθερή, ιολογική καταστολή λαμβάνοντας θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, τυχαιοποιήθηκαν είτε για αντικατάσταση της σταβουδίνης ή της ζιδοβουδίνης με δισοπροξιλική τενοφοβίρη (n = 48) είτε για συνέχιση του αρχικού θεραπευτικού σχήματός τους (n = 49) για 48 εβδομάδες. Την εβδομάδα 48, 83% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και 92% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας της σταβουδίνης ή της ζιδοβουδίνης είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/mL. Η διαφορά στην αναλογία των ασθενών που διατήρησαν < 400 αντίγραφα/mL την εβδομάδα 48 επηρεάστηκε κυρίως από τον υψηλότερο αριθμό διακοπών στην ομάδα θεραπείας της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Όταν εξαιρέθηκαν τα δεδομένα που έλειπαν, 91% των ασθενών της ομάδας θεραπείας της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και 94% των ασθενών της ομάδας θεραπείας της σταβουδίνης ή της ζιδοβουδίνης είχαν συγκεντρώσεις HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/mL την εβδομάδα 48.

Έχουν αναφερθεί μειώσεις της ΟΠ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη ή σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, η μέση βαθμολογία Z της ΟΠ οσφυϊκής μοίρας ήταν -1,034 και -0,498, και η μέση βαθμολογία Z της ΟΠ ολόκληρου του σώματος ήταν -0,471 και -0,386, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Η μέση μεταβολή την εβδομάδα 48 (τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης) ήταν 0,032 και 0,087 στη βαθμολογία Z της ΟΠ οσφυϊκής μοίρας και -0,184 και -0,027 στη βαθμολογία Z της ΟΠ ολόκληρου του σώματος για τις ομάδες της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και της σταβουδίνης ή της ζιδοβουδίνης, αντίστοιχα. Ο μέσος ρυθμός αύξησης οστών της οσφυϊκής μοίρας την εβδομάδα 48 ήταν παρόμοιος μεταξύ της ομάδας θεραπείας της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και της ομάδας θεραπείας της σταβουδίνης ή της ζιδοβουδίνης. Η αύξηση οστών ολόκληρου του σώματος ήταν μικρότερη στην ομάδα θεραπείας της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας της σταβουδίνης ή της ζιδοβουδίνης. Ένα άτομο που έλαβε θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη και κανένα άτομο που έλαβε θεραπεία με σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη παρουσίασε σημαντική (> 4%) απώλεια ΟΠ οσφυϊκής μοίρας την εβδομάδα 48. Οι βαθμολογίες Z της ΟΠ μειώθηκαν κατά -0,012 για την οσφυϊκή μοίρα και κατά -0,338 για ολόκληρο το σώμα στα 64 άτομα που έλαβαν δισοπροξιλική τενοφοβίρη για 96 εβδομάδες. Οι βαθμολογίες Z της ΟΠ δεν σταθμίστηκαν ως προς το ύψος και το βάρος.

Στη μελέτη GS US 104 0352, 8 από τους 89 παιδιατρικούς ασθενείς (9,0%) που εκτέθηκαν σε δισοπροξιλική τενοφοβίρη διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Πέντε ασθενείς (5,6%) είχαν εργαστηριακά ευρήματα που ήταν κλινικά συμβατά με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, 4 εκ των οποίων διέκοψαν τη θεραπεία με δισοπροξιλική τενοφοβίρη (διάμεση έκθεση σε δισοπροξιλική τενοφοβίρη 331 εβδομάδες).

Προφύλαξη πριν από την έκθεση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης για την προφύλαξη πριν από την έκθεση σε εφήβους που συμμορφώνονται με το ημερήσιο πρόγραμμα δόσεων αναμένονται να είναι παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων στο ίδιο επίπεδο συμμόρφωσης. Οι δυνητικές επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά από τη μακροχρόνια

χρήση του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης για την προφύλαξη πριν από την έκθεση σε εφήβους δεν είναι βέβαιες (βλ. παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βιοϊσοδυναμία ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με ένα σκληρό καψάκιο εμτρισιταμπίνης 200 mg και ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δισοπροξιλικής τενοφοβίρης 245 mg απεδείχθη μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης σε νηστικά υγιή άτομα. Μετά την από στόματος χορήγηση εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε υγιή άτομα, η εμτρισιταμπίνη και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη απορροφώνται ταχέως και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μετατρέπεται σε τενοφοβίρη. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εμτρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης στον ορό παρατηρούνται εντός 0,5-3,0 ωρών μετά από τη χορήγηση της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Η χορήγηση εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης μαζί με τροφή είχε ως αποτέλεσμα καθυστέρηση περίπου τριών τετάρτων της ώρας στην επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης τενοφοβίρης και αύξηση των AUC και C_{max} της τενοφοβίρης κατά περίπου 35% και 15%, αντίστοιχα, όταν ο συνδυασμός χορηγήθηκε μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή με ελαφρύ γεύμα, σε σύγκριση με τη χορήγηση του σε κατάσταση νηστείας. Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η απορρόφηση της τενοφοβίρης, συνιστάται το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka να λαμβάνεται κατά προτίμηση μαζί με τροφή.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ο όγκος κατανομής της εμτρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης ήταν περίπου στα 1,4 L/kg και 800 mL/kg, αντίστοιχα. Μετά την από στόματος χορήγηση εμτρισιταμπίνης ή δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, η εμτρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη κατανέμονται ευρέως σε όλο το σώμα. Η *in vitro* σύνδεση της εμτρισιταμπίνης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν < 4% και ανεξάρτητη της συγκέντρωσης για εύρος 0,02-200 µg/mL. Η *in vitro* σύνδεση της τενοφοβίρης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν < 0,7 και 7,2%, αντίστοιχως, σε εύρος συγκεντρώσεων τενοφοβίρης από 0,01 έως 25 µg/mL.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της εμτρισιταμπίνης είναι περιορισμένος. Ο βιομετασχηματισμός της εμτρισιταμπίνης περιλαμβάνει την οξείδωση του δακτυλίου των θειολών και το σχηματισμό των 3'-sulfoxide διαστερεομερών (περίπου το 9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματιστεί το 2'-O-γλυκουρονίδιο (περίπου το 4% της δόσης). Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε η δισοπροξιλική τενοφοβίρη ούτε η τενοφοβίρη αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Ούτε η εμτρισιταμπίνη ούτε η τενοφοβίρη ανέστειλαν *in vitro* το μεταβολισμό φαρμάκων που διαμεσολαβείται από όλες τις κύριες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450 που συμμετέχουν στο βιομετασχηματισμό φαρμάκων. Επίσης, η εμτρισιταμπίνη δεν ανέστειλε την ουριδινό-5'-διφωσφογλυκουρονυλική μεταφοράση, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη γλυκουρονιδίωση.

Αποβολή

Η εμτρισιταμπίνη απεκκρίνεται πρωταρχικά μέσω των νεφρών με πλήρη ανάκτηση της δόσης να επιτυγχάνεται στα ούρα (περίπου το 86%) και στα κόπρανα (περίπου το 14%). Το 13% της δόσης της εμτρισιταμπίνης ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος της συστηματικής κάθαρσης της εμτρισιταμπίνης ήταν 307 mL/min. Μετά την από στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της εμτρισιταμπίνης ήταν περίπου 10 ώρες. Η τενοφοβίρη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών τόσο μέσω διήθησης όσο και μέσω ενός ενεργού συστήματος σωληναριακής μεταφοράς με περίπου 70-80% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Ο μέσος όρος της φαινόμενης κάθαρσης της τενοφοβίρης ήταν περίπου 307 mL/min. Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 210 mL/min, που είναι πέραν του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργός

σωληναριακή απέκκριση αποτελεί σημαντικό μέρος της απέκκρισης της τενοφοβίρης. Μετά την από στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τενοφοβίρης ήταν περίπου 12 έως 18 ώρες.

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με εμτρισιταμίνη ή τενοφοβίρη (χορηγούμενη ως δισοπροξιλική τενοφοβίρη) σε ηλικιωμένους (ηλικίας πάνω από 65 ετών).

Φύλο

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμίνης και της τενοφοβίρης είναι παρόμοια σε άνδρες και σε γυναίκες ασθενείς.

Εθνικότητα

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στη φαρμακοκινητική όσον αφορά την εθνικότητα για την εμτρισιταμίνη. Δεν έχουν μελετηθεί ειδικώς οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τενοφοβίρης (χορηγούμενη ως δισοπροξιλική τενοφοβίρη) σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με εμτρισιταμίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών). Αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση της τενοφοβίρης σε 8 εφήβους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) με σωματικό βάρος ≥ 35 kg και σε 23 παιδιά με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 2 έως < 12 ετών. Η έκθεση στην τενοφοβίρη που επιτεύχθηκε σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς που ελάμβαναν από στόματος ημερήσιες δόσεις δισοπροξιλικής τενοφοβίρης 245 mg ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη 6,5 mg/kg σωματικού βάρους έως τη μέγιστη δόση 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση σε ενήλικες που ελάμβαναν εφάπαξ ημερήσιες δόσεις δισοπροξιλικής τενοφοβίρης 245 mg. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε παιδιά κάτω των 2 ετών. Γενικά, η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμίνης σε βρέφη, παιδιά και εφήβους (ηλικίας από 4 μηνών έως 18 ετών) είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων.

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμίνης και της τενοφοβίρης (χορηγούμενη ως δισοπροξιλική τενοφοβίρη) αναμένεται να είναι παρόμοια σε προσβεβλημένους και μη προσβεβλημένους από HIV-1 εφήβους, με βάση την παρόμοια έκθεση των προσβεβλημένων από HIV-1 εφήβων και ενηλίκων στην εμτρισιταμίνη και στην τενοφοβίρη και την παρόμοια έκθεση των προσβεβλημένων και μη προσβεβλημένων από HIV-1 ενηλίκων στην εμτρισιταμίνη και στην τενοφοβίρη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για την εμτρισιταμίνη και την τενοφοβίρη μετά από συγχορήγηση των μεμονωμένων σκευασμάτων ή ως συνδυασμός εμτρισιταμίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι προσδιορίστηκαν κυρίως μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων εμτρισιταμίνης 200 mg ή δισοπροξιλικής τενοφοβίρης 245 mg σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη και με διάφορο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας προσδιορίστηκε κατά την έναρξη σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν $\text{CrCl} > 80$ mL/min, ήπια δυσλειτουργία με $\text{CrCl} = 50\text{--}79$ mL/min, μέτρια δυσλειτουργία με $\text{CrCl} = 30\text{--}49$ mL/min και σοβαρή δυσλειτουργία με $\text{CrCl} = 10\text{--}29$ mL/min).

Η μέση έκθεση στην εμτρισιταμίνη (%CV) αυξήθηκε από 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ και 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η μέση έκθεση σε τενοφοβίρη (%CV) αυξήθηκε από 2.185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε 3.064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$, 6.009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ και 15.985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$, σε άτομα με ήπια, μέτρια

και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

Η αύξηση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος για το συνδυασμό εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και χαμηλότερα επίπεδα C_{min} σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ) που χρειάζονται αιμοδιάλυση, μεταξύ των συνεδριών διάλυσης η έκθεση στο φάρμακο αυξήθηκε σημαντικά εντός 72 ωρών φτάνοντας τα 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ εμτρισιταμπίνης, και εντός 48 ωρών φτάνοντας τα 42.857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ τενοφοβίρης.

Μία μικρή κλινική μελέτη διεξήχθη για την εκτίμηση της ασφάλειας, της αντιϊκής δραστηριότητας και της φαρμακοκινητικής της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε συνδυασμό με την εμτρισιταμπίνη σε ασθενείς με HIV λοίμωξη με νεφρική δυσλειτουργία. Μία υποομάδα ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 50 και 60 mL/min κατά την έναρξη, οι οποίοι ελάμβαναν εφάπαξ δόση ημερησίως, είχαν 2-4 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην τενοφοβίρη και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης (χορηγούμενη ως δισοπροξιλική τενοφοβίρη) σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμπίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς χωρίς HBV λοίμωξη και ποικίλους βαθμούς ηπατικής ανεπάρκειας. Γενικά, η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμπίνης σε ασθενείς με HBV λοίμωξη ήταν παρόμοια με αυτή των υγιών ατόμων και των ασθενών με HIV λοίμωξη.

Σε ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδηλώνοντας ότι στα άτομα αυτά δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Οι μέσες τιμές (%CV) C_{max} και $\text{AUC}_{0-\infty}$ της τενοφοβίρης ήταν 223 (34,8%) ng/mL και 2.050 (50,8%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$, αντίστοιχα, σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%) ng/mL και 2.310 (43,5%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%) ng/mL και 2.740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εμτρισιταμπίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την εμτρισιταμπίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Δισοπροξιλική τενοφοβίρη

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σχετικά με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πιθήκους σε επίπεδα έκθεσης μεγαλύτερα από ή ίσα με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, συμπεριλαμβάνουν νεφρική και οστική τοξικότητα και μείωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και μειωμένη ΟΠ (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική

τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πθήκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 40 φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και στους πθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη μείωση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου με πιθανή δευτερογενή μείωση της ΟΠ.

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν θετικά αποτελέσματα στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος ποντικού, αμφίβολα αποτελέσματα σε ένα από τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στη δοκιμασία Ames, και ήπια θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία UDS σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού των οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι είναι απίθανο να σχετίζονται με τον άνθρωπο.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, η δισοπροζιλική τενοφοβίρη μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

Συνδυασμός εμτρισιταμπίνης και δισοπροζιλικής τενοφοβίρης

Μελέτες γονοτοξικότητας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας ενός μηνός ή λιγότερο με το συνδυασμό αυτών των δύο συστατικών δεν έδειξαν επιδείνωση των τοξικολογικών επιδράσεων σε σύγκριση με μελέτες με τα μεμονωμένα συστατικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Προξελατινοποιημένο άμυλο
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νάτριο στεατυλοφομαρικό
Στεατικό οξύ

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη 5 cP
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμίνιου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 2 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Για τις συσκευασίες κυψέλης

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

Φιάλη HDPE

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης

Κυψέλες OPA/Alu/PE+DES/ - Αλουμίνιο.

Μεγέθη συσκευασίας: 28, 84 και 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλη HDPE

Φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με αφυγραντικό γέλης πυριτίου.

Μεγέθη συσκευασίας: 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (1x30) και 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3x30).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Συσκευασίες κυψέλης

EU/1/16/1151/001 - 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1151/003 - 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1151/005 – 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλη

EU/1/16/1151/002 - 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1151/004 - 90 (3 x 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Δεκεμβρίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Σεπτεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03 Ιουνίου 2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.