

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταμίνης 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 d.d. επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, είναι χρώματος μπλε, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία, διαστάσεων 20 mm x 10 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από γιατρό με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

#### Δοσολογία

*Ενήλικες:* Ένα δισκίο, μία φορά ημερησίως.

Διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα εμτρισιταμίνης 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 d.d.. Παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Εάν παραλειφθεί κάποια δόση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. εντός 12 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης της δόσης, το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. πρέπει να ληφθεί όσο το δυνατόν συντομότερα και να συνεχιστεί το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν παραλειφθεί κάποια δόση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 d.d., πρέπει να ληφθεί ένα άλλο δισκίο. Εάν ο έμετος εκδηλωθεί αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., δεν πρέπει να ληφθεί δεύτερη δόση.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι:* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

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

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

**Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία**

	<b>Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης</b>
Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 50-80 mL/min)	Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την εφάπαξ ημερήσια δόση του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).
Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30-49 mL/min)	Συνιστάται χορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. κάθε 48 ώρες με βάση τη διαμόρφωση των φαρμακοκινητικών δεδομένων για την εμτρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη με διαφορετικό βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 mL/min) και ασθενείς υπό αιμοδιάλυση	Δεν συνιστάται το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. καθ' ότι με το δισκίο συνδυασμού δεν μπορούν να επιτευχθούν οι κατάλληλες μειώσεις στη δόση.

*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 εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

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

Τα δισκία Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. μπορούν να διαλυθούν σε περίπου 100 mL νερού, χυμού πορτοκαλιού ή σταφυλιού και να ληφθούν αμέσως.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

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

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Γενικά

*Μετάδοση του HIV:* Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την πρόληψη της μετάδοσης σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

##### Ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη από στελέχη που φέρουν μεταλλάξεις

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη από στελέχη που φέρουν την K65R μετάλλαξη οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενως

αντιρετροϊκή θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C

Οι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και χρόνια ηπατίτιδα Β 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 Β (HBV) ή τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV).

Σε περίπτωση που χορηγείται ταυτόχρονη αντιική θεραπεία για την ηπατίτιδα Β 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 σοφουσμπουβίρη*.

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

Η διακοπή της αγωγής με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 d.d., 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 Β. 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 εμπρισιταμπίνης/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 εμπρισιταμπίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τον ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό και τη νεφρική οδό αποβολής για την εμπρισιταμπίνη, δεν είναι πιθανή η ανάγκη προσαρμογής της δόσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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

Η εμπρισιταμπίνη 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).

Πριν από την έναρξη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. για την αντιμετώπιση της HIV-1 λοίμωξης, συνιστάται ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης σε όλα τα άτομα.

Σε άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου για νεφρική νόσο, συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση 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.

Αν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ή η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται

σε < 50 mL/min σε οποιονδήποτε ασθενή λαμβάνει Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., 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 d.d. σε ασθενείς με μείωση της κθάαρσης κρεατινίνης σε < 50 mL/min ή μείωση του φωσφόρου ορού σε < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). Η διακοπή της θεραπείας με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία. Η νεφρική ασφάλεια με εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη έχει μελετηθεί μόνο σε πολύ περιορισμένο βαθμό σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κθάαρση κρεατινίνης < 80 mL/min). Προσαρμογές του δοσολογικού μεσοδιαστήματος συνιστώνται για ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και κθάαρση 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 κθάαρση κρεατινίνης μεταξύ 50 και 60 mL/min οι οποίοι έλαβαν δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε συνδυασμό με εμτρισιταμπίνη 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 d.d. χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κθάαρση κρεατινίνης < 60 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 d.d. για παρατεταμένο δοσολογικό μεσοδιάστημα. Η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κθάαρση 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).

#### Επιδράσεις στα οστά

Οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα) μπορεί να σχετίζονται με λειτουργική διαταραχή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (βλ. παράγραφο 4.8). Επί υπόνοιας οστικών διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη γνωμάτευση.

Σε ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων κατά την οποία συγκρίθηκαν η δισοπροξιλική τενοφοβίρη με τη σταβουδίνη χορηγούμενα σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και εφαιβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ασθενείς, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι μειώσεις της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη και οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών των οστών από την έναρξη της μελέτης, ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη την εβδομάδα 144. Οι μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα αυτή μέχρι την εβδομάδα 96. Εν τούτοις, δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ή ένδειξη για κλινικά σημαντικές οστικές διαταραχές καθ' όλη την περίοδο των 144 εβδομάδων.

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. Πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα.

#### 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 νουκλεοσιδικά 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 (υπέρτονία, 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) 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 d.d. 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 οινόπνευματων, 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 d.d. πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 d.d. 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 d.d. δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταμίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη, τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, ή άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. δεν πρέπει να συγχορηγείται με διπιβαλική αδεφοβίρη.

#### *Χρήση με λεδιπασβίρη και σοφοσμπουβίρη*

Έχει διαπιστωθεί ότι η συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη 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 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 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 δεν συνιστάται διότι οδηγεί σε αυξημένη κατά 40-60% συστηματική έκθεση στη διδανασίνη, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη διδανασίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχορήγηση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με διδανασίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανασίνη. Μειωμένη δοσολογία 250 mg διδανασίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία δισοπροξιλικής τενοφοβίρης συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν.

#### 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 εμτρισιταμίνης 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 d.d. χορηγηθεί με ένα τρίτο νουκλεοσιδικό ανάλογο.

#### Ηλικιωμένοι

Ο συνδυασμός εμτρισιταμίνης/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 d.d. σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Συνεπώς, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης του Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Καθώς το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. περιέχει εμτρισιταμίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις έχουν αναγνωριστεί μεμονωμένα με αυτές τις ουσίες ενδέχεται να εμφανιστούν και με το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. 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 d.d. 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 d.d. δεν πρέπει να συγχορηγείται με το διτιβαλική αδεφοβίρη.

*Διδανοσίνη:* Η συγχορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 d.d. 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 d.d. πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα περιλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, τις αμινογλυκοσίδες, την αμφοτερικίνη Β, τη φוסκαρνέτη, τη γκανσυκλοβίρη, 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 των μεμονωμένων συστατικών του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (εμτρισιταμπίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
<b>ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ</b>		
<b>Αντιρετροϊκά</b>		
<b>Αναστολείς πρωτεασών</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 έως ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 έως ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 έως ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 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.	



Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 έως ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
Didanosine/Tenofovir disoproxil	Η συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες. Η συγχορήγηση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με διδανοσίνη 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) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δοσολογία των 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενη με θεραπεία δισοπροξιλικής τενοφοβίρης συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.	Η συγχορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Didanosine/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Lamivudine /Tenofovir disoproxil	Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% έως ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 έως ↓ 12) C <sub>min</sub> : ΔΥ Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 έως ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 έως ↑ 108) C <sub>min</sub> : ΔΥ	Η λαμβουδίνη και το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
Efavirenz /Tenofovir disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 έως ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 έως ↑ 2) C <sub>min</sub> : ΔΥ Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 έως ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 έως ↑ 22) C <sub>min</sub> : ΔΥ	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της εφαιβιρένζης.
<b>ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ</b>		
<b>Αντιικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV)</b>		
Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxil	Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 έως ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 έως ↓ 0) C <sub>min</sub> : ΔΥ Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 έως ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 έως ↑ 6) C <sub>min</sub> : ΔΥ	Η διπιβαλική αδεφοβίρη και το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Αντιικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)</b>		
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.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 έως ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54 έως ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (↑ 91 έως ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 34 έως ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 45 έως ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45% (↑ 27 έως ↑ 64) Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47% (↑ 37 έως ↑ 58)	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (εμτρισιταμίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
	C <sub>min</sub> : ↑ 47% (↑ 38 έως ↑ 57)	
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.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 έως ↓ 18) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 48 έως ↓ 25) GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 48% (↑ 34 έως ↑ 63) Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 έως ↑ 59) C <sub>max</sub> : ↑ 64% (↑ 54 έως ↑ 74) C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (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 <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 έως ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 έως ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 έως ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 έως ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 έως ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74 έως ↑ 110)	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (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 <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 έως ↑ 10) GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 έως ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 έως ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ribavirin/Tenofovir disoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 έως ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 11 έως ↑ 1) C <sub>min</sub> : ΔΥ	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ριμπαβιρίνης.
<b>Αντιικοί παράγοντες για τον ιό του έρπητα</b>		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 έως ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 22 έως ↑ 11) C <sub>min</sub> : ΔΥ Emtricitabine: AUC: ↓ 7% (↓ 13 έως ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 20 έως ↑ 1) C <sub>min</sub> : ΔΥ	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της φαμισκλοβίρης.
<b>Φάρμακα κατά των μυκοβακτηρίων</b>		
Rifampicin/Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 έως ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22 έως ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12 έως ↓ 9)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΠΟ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Norgestimate/Ethinyl oestradiol/ Tenofovir disoproxil	Norgestimate: AUC: ↓ 4% (↓ 32 έως ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 έως ↑ 24) C <sub>min</sub> : ΔΥ Ethinyl oestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 έως ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 έως ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 έως ↑ 6)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των νοργεστιμάτης/αιθυνλικής οιστραδιόλης.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ</b>		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)	Σύσταση σχετικά με τη συγχωρήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (εμτρισιταμπίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 έως ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 έως ↑ 9) C <sub>min</sub> : ΔΥ Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 έως ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 έως ↓ 5) C <sub>min</sub> : ΔΥ Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 έως ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 27) C <sub>min</sub> : ΔΥ	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της τακρόλιμους.
<b>ΟΠΙΟΥΧΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
Μεθαδόνη/Tenofovir disoproxil	Μεθαδόνη: AUC: ↑ 5% (↓ 2 έως ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 έως ↑ 14) C <sub>min</sub> : ΔΥ	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.

ΔΥ = δεν υπολογίστηκε.

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

<sup>2</sup> Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης μεταξύ 300-1.000) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενες με την εμτρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Μελέτες σε ζώα με την εμτρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της κύησης, εάν αυτό κρίνεται απαραίτητο.

##### Θηλασμός

Η εμτρισιταμπίνη και η τενοφοβίρη έχει αποδειχθεί ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της εμτρισιταμπίνης και της τενοφοβίρης στα νεογνήνητα/βρέφη. Συνεπώς το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Ως γενικός κανόνας, συνιστάται σε γυναίκες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους σε καμία περίπτωση προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με τις επιπτώσεις του συνδυασμού εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιπτώσεις της εμτρισιταμπίνης 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 εμτρισिताμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη αναφέρθηκε ζάλη.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν δυνητικώς ή πιθανώς σχετιζόμενες με την εμτρισिताμπίνη και/ή τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ήταν ναυτία (12%) και διάρροια (7%) σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ανοιχτής επισημάνσης (GS-01-934, βλ. παράγραφο 5.1). Το προφίλ ασφάλειας της εμτρισिताμπίνης 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.

##### Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρήθηκαν τουλάχιστον δυνητικώς σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη και την εμτρισिताμπίνη 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 εμτρισिताμπίνη βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία**

Συχνότητα	Εμτρισिताμπίνη	Δισοπροξιλική τενοφοβίρη
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>		
Συχνές:	ουδετεροπενία	
Όχι συχνές:	αναιμία <sup>2</sup>	
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>		
Συχνές:	αλλεργική αντίδραση	
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>		
Πολύ συχνές:		υποφωσφαταιμία <sup>1</sup>
Συχνές:	υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία	
Όχι συχνές:		υποκαλιαιμία <sup>1</sup>
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>		



Συχνότητα	Εμτρισιταμπίνη	Δισοπροξιλική τενοφοβίρη
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) <sup>2</sup>	
Όχι συχνές:	αγγειοοίδημα <sup>3</sup>	
Σπάνιες:		αγγειοοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>		
Πολύ συχνές:	αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης	
Όχι συχνές:		ραβδομύολυση <sup>1</sup> , μυϊκή αδυναμία <sup>1</sup>
Σπάνιες:		οστεομαλακία (εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) <sup>1,3</sup> , μυοπάθεια <sup>1</sup>
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>		
Όχι συχνές:		αυξημένη κρεατινίνη, πρωτεϊνουρία, λειτουργική διαταραχή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi
Σπάνιες:		νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτιδα (συμπεριλαμβανομένης οξείας διάμεσης νεφρίτιδας) <sup>3</sup> , νεφρογενής άποιος διαβήτης
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>		
Πολύ συχνές:		εξασθένιση
Συχνές:	πόνος, εξασθένιση	

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Συχνή ήταν η αναιμία και πολύ συχνός ο αποχρωματισμός του δέρματος (αυξημένη υπερμελάγχρωση), όταν η εμτρισιταμπίνη χορηγήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς.

<sup>3</sup> 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 εμτρισιταμπίνη 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 εμτρισιταμπίνη 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 d.d. 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).

*Αλληλεπίδραση με διδανοσίνη:* Η συγχορήγηση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με διδανοσίνη δεν συνιστάται καθώς οδηγεί σε 40-60% αύξηση στη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη, το οποίο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη διδανοσίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε θανατηφόρες.

*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) 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

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. δεν συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

*Άτομα με νεφρική δυσλειτουργία:* καθώς η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε οποιοδήποτε άτομο με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνει Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

*Ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV ή HCV λοίμωξη:* Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της εμπρισταμπίνης 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 οποιεσδήποτε 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 αλυσού 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 εφαιβιρένζη, 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.

#### Κλινικά δεδομένα

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ανοιχτής επισημάνσης (GS-01-934), πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν είτε σχήμα εμτρισιταμπίνης, δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και εφαιβιρένζης ( $n=255$ ) μια φορά ημερησίως είτε σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης δύο φορές ημερησίως και εφαιβιρένζη μία φορά ημερησίως ( $n=254$ ). Οι ασθενείς στην ομάδα εμτρισιταμπίνης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης έλαβαν εμτρισιταμπίνη/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  $5,00 \log_{10}$  αντίγραφα/mL) και ο αριθμός κυττάρων CD4 ( $233$  και  $241$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ) 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 εμτρισιταμπίνης, 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 εμτρισιταμπίνη, 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 <sup>3</sup> ) από την έναρξη	+190	+158	+312	+271
τιμή p	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Διαφορά (95%CI)	32 (9 έως 55)		41 (4 έως 79)	

\* Σε ασθενείς που ελάμβαναν εμτρισιταμίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη και εφαιβιρένζη δόθηκε εμτρισιταμίνη/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 εμτρισιταμίνη 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/mm<sup>3</sup> και +196 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, αντίστοιχα.

Η περιορισμένη κλινική εμπειρία από ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV και HBV λοίμωξη υποδηλώνει ότι η αγωγή με εμτρισιταμίνη ή δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των HBV DNA (μείωση 3 log<sub>10</sub> ή μείωση 4 έως 5 log<sub>10</sub>, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εμτρισιταμίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με εμτρισιταμίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η βιοϊσοδυναμία ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου εμτρισιταμίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με ένα σκληρό καψάκιο εμτρισιταμίνης 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 εμτρισιταμίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε υγιή άτομα, η εμτρισιταμίνη και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη απορροφώνται ταχέως και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μετατρέπεται σε τενοφοβίρη. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εμτρισιταμίνης και της τενοφοβίρης στον ορό παρατηρούνται εντός 0,5-3,0 ωρών μετά από τη χορήγηση της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Η χορήγηση εμτρισιταμίνης/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<sub>max</sub> 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 d.d. να λαμβάνεται κατά προτίμηση μαζί με τροφή.

### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ο όγκος κατανομής της εμτρισιταμίνης και της τενοφοβίρης ήταν περίπου στα 1,4 L/kg και 800 mL/kg, αντίστοιχα. Μετά την από στόματος χορήγηση εμτρισιταμίνης

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%, αντιστοίχως, 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'-Ο-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 ουριδινο-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 σπειραματικής 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 εμτρισιταμπίνη ή τενοφοβίρη σε ηλικιωμένους (ηλικίας πάνω από 65 ετών).

#### Φύλο

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμπίνης 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 εμτρισιταμπίνη. Δεν έχουν μελετηθεί ειδικώς οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τενοφοβίρης σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με εμτρισιταμπίνη/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  $\geq 35$  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 εμτρισιταμπίνης σε βρέφη, παιδιά και εφήβους (ηλικίας από

4 μηνών έως 18 ετών) είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων.

#### 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 CrCl > 80 mL/min, ήπια δυσλειτουργία με CrCl = 50-79 mL/min, μέτρια δυσλειτουργία με CrCl = 30-49 mL/min και σοβαρή δυσλειτουργία με CrCl = 10-29 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 εμτρισιταμίνης/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 (NNTS) που χρειάζονται αιμοδιάλυση, μεταξύ των συνεδριών διάλυσης η έκθεση στο φάρμακο αυξήθηκε σημαντικά εντός 72 ωρών φτάνοντας τα 53 (19%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  εμτρισιταμίνης, 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 εμτρισιταμίνη 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.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

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

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς χωρίς HBV λοίμωξη και ποικίλους βαθμούς ηπατικής ανεπάρκειας. Γενικά, η φαρμακοκινητική της εμτρισιταμίνης 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%)  $\text{ng/mL}$  και 2.050 (50,8%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ , αντίστοιχα, σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%)  $\text{ng/mL}$  και 2.310 (43,5%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%)  $\text{ng/mL}$  και 2.740 (44,0%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

*Εμτρισιταμίνη:* Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την εμτρισιταμίνη 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  $\geq 5$  φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πίθηκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση ( $\geq 40$  φορές την έκθεση σε ασθενείς). Τα ευρήματα των μελετών στους αρουραίους και στους πιθήκους 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 δισοπροξιλική τενοφοβίρη μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

*Συνδυασμός εμπρισταταμπίνης και δισοπροξιλικής 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:

Προζελατινοποιημένο άμυλο  
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό  
Στεατικό οξύ

#### Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

Υπρομελλόζη 5 cP  
Τιτανίου διοξειδίο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμίνιου (E132)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 1 μήνας.



#### **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 και 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

*Φιάλη HDPE*

Φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πώμα 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*

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1182/001

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1182/003

*Φιάλη*

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/0/00/000/004

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28.Απρίλιος 2017

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

#### **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

#### **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

#### **Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

#### **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα εξασφαλίσει ότι όλοι οι γιατροί οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφούν/χορηγούν το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. σε ενήλικες ασθενείς θα

είναι εφοδιασμένοι με ένα εκπαιδευτικό πακέτο ιατρού που θα περιέχει την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και ένα κατάλληλο εκπαιδευτικό φυλλάδιο, όπως περιγράφεται λεπτομερώς παρακάτω:

- Εκπαιδευτικό φυλλάδιο σχετικά με την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για τον HIV

Το εκπαιδευτικό φυλλάδιο σχετικά με την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για τον HIV θα περιέχει τα παρακάτω βασικά μηνύματα:

- Ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νεφρικής νόσου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη ο οποίος σχετίζεται με προϊόντα που περιέχουν φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη όπως το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Ότι το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία εφόσον θεωρείται ότι τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων
- Ότι θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα ή έχει γίνει πρόσφατα χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Όταν το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. χρησιμοποιείται μαζί με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η νεφρική λειτουργία σύμφωνα με το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα
- Οι ασθενείς θα πρέπει πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. να έχουν υποβληθεί σε αρχική αξιολόγηση της νεφρικής τους λειτουργίας
- Σημασία της τακτικής παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα για την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία ή την απουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία
- Οδηγίες σχετικά με τη χρήση του λογαριθμικού κανόνα της κθάαρσης κρεατινίνης

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/για κυψέλες και φιάλη**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης μονοϋδρική λακτόζη.  
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

για τις συσκευασίες κυψέλης:

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

για τη φιάλη:

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

για τη φιάλη

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 1 μήνας.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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.

για τη φιάλη:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

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

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

για τις συσκευασίες κυψέλης:

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1182/001

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1182/003

για τη φιάλη:

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1182/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.



**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (ΦΥΛΛΟ ΟΡΑ/Alu/PE+DES-Alu)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

KRKA

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εμτρισιταμπίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης μονοϋδρική λακτόζη.  
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:  
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 1 μήνας.  
Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

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

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ****13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

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

Εμτρισιταμπίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Πώς να πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. και ποια είναι η χρήση του

**Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. περιέχει δύο δραστικές ουσίες, την εμτρισιταμπίνη και τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη.** Και οι δύο δραστικές ουσίες είναι *αντιρετροϊκά* φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Η εμτρισιταμπίνη είναι *νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης* και η τενοφοβίρη είναι *νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης*. Εν τούτοις, και οι δύο είναι ευρέως γνωστές ως NRTIs και λειτουργούν παρεμβαίνοντας στη φυσιολογική λειτουργία ενός ενζύμου (ανάστροφη μεταγραφάση) το οποίο είναι σημαντικό για την αναπαραγωγή του ιού.

- **Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον Ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1),** σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω.
- Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.
- Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. μπορεί να χορηγηθεί αντί της εμτρισιταμπίνης και της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης λαμβανόμενες ξεχωριστά στις ίδιες δόσεις.

**Τα άτομα που είναι θετικά στον ιό HIV εξακολουθούν να μπορούν να μεταδώσουν τον ιό HIV** όταν λαμβάνουν αυτό το φάρμακο, αν και ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλα άτομα.

**Το φάρμακο αυτό δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη.** Ενώ λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., μπορεί να αναπτύξετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

**Μην πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. σε περίπτωση αλλεργίας στην**

εμτρισιταμπίνη, στην τενοφοβίρη, στην ηλεκτρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

**Αν αυτό ισχύει για σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

#### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

**Ενόςω παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. για την αντιμετώπιση του HIV:**

- **Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ενδέχεται να επηρεάσει τους νεφρούς σας.** Πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει ενδεχομένως ορισμένες εξετάσεις αίματος για να μετρήσει τη λειτουργία των νεφρών σας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε νεφρική νόσο, ή εάν οι εξετάσεις έχουν δείξει ότι έχετε νεφρικά προβλήματα. Εάν έχετε νεφρικά πρόβλήματα, ο γιατρός σας είναι πιθανό να σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ή, εάν έχετε ήδη μολυνθεί από τον HIV, να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. λιγότερο συχνά. Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. δεν συνιστάται εάν έχετε σοβαρή νεφρική νόσο ή εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση.

Προβλήματα οστών (που καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

- **Συζητήστε με τον γιατρό σας, εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με HIV λοίμωξη οι οποίοι πάσχουν και από ηπατική νόσο (συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C), οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Εάν έχετε ηπατίτιδα B ή C, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για σας.
- **Μάθετε το αποτέλεσμα της εξέτασης για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV)** πριν αρχίσετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Αν πάσχετε από HBV λοίμωξη, υπάρχει σοβαρός κίνδυνος ηπατικών προβλημάτων όταν σταματήσετε να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., είτε έχετε μολυνθεί και από τον ιό HIV, είτε όχι. Είναι σημαντικό να μην σταματήσετε να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. χωρίς να έχετε απευθυνθεί στον γιατρό σας: βλ. παράγραφο 3, *Μην σταματήσετε να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.*
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν είστε άνω των 65 ετών.** Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών.
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν δεν είστε ανεκτικός στην λακτόζη** (δείτε παρακάτω σε αυτή την παράγραφο το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. περιέχει λακτόζη).

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

#### **Άλλα φάρμακα και Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

**Μην πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.,** εάν παίρνετε ήδη άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν τα συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (εμτρισιταμπίνη και δισοπροξιλική τενοφοβίρη) ή οποιαδήποτε άλλα αντικαταστάσιμα φάρμακα που περιέχουν τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, λαμβουδίνη ή διπιβαλική αδεφοβίρη.

**Λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. μαζί με άλλα φάρμακα που μπορούν να βλάψουν τους νεφρούς σας:** είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, στα οποία περιλαμβάνονται

- οι αμινογλυκοσίδες (για βακτηριακή λοίμωξη)
- η αμφοτερικίνη Β (για μυκητιασική λοίμωξη)
- η φוסκαρνέτη (για ιογενή λοίμωξη)
- η γκανσυκλοβίρη (για ιογενή λοίμωξη)
- η πενταμιδίνη (για λοιμώξεις)
- η βανκομυκίνη (για βακτηριακή λοίμωξη)
- η ιντερλευκίνη-2 (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- η σιδοφοβίρη (για ιογενή λοίμωξη)
- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων)

Εάν παίρνετε κάποιο άλλο αντικό φάρμακο που ονομάζεται αναστολέας πρωτεάσης για την αντιμετώπιση του HIV, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος ώστε να παρακολουθεί στενά τη νεφρική λειτουργία σας.

**Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας** εάν λαμβάνετε λεδιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C.

**Λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. μαζί με άλλα φάρμακα που περιέχουν διδανοσίνη (για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης):** Η λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. μαζί με άλλα αντικά φάρμακα που περιέχουν διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της διδανοσίνης στο αίμα σας και ενδέχεται να μειώσει τον αριθμό των CD4 κυττάρων. Φλεγμονή του παγκρέατος και γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα), η οποία ενίοτε προκαλεί θάνατο, έχουν σπανίως αναφερθεί όταν συγχωρηγούνται φάρμακα που περιέχουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη και διδανοσίνη. Ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή εάν θα σας χορηγήσει αγωγή με συνδυασμούς τενοφοβίρης και διδανοσίνης.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

**Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. με τροφή και ποτό**

- Όποτε είναι εφικτό, το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. πρέπει να λαμβάνεται με τροφή.

**Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Αν και υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση εμτρισιταμίνης/δισοπροξιλικής τενοφοβίρης σε έγκυες γυναίκες, συνήθως δεν χρησιμοποιείται ο συνδυασμός εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.
- Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης προκειμένου να αποφευχθεί να μείνετε έγκυος.
- Εάν μείνετε έγκυος ή εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας τα πιθανά οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους από την αγωγή με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. για σας και το παιδί σας.



Εάν έχετε λάβει το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερέχει του κινδύνου για ανεπιθύμητες ενέργειες.

- **Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..** Αυτό απαιτείται διότι οι δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού εισέρχονται στο μητρικό γάλα.
- Εάν είστε γυναίκα με HIV λοίμωξη συνιστάται να μην θηλάζετε, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV στο μωρό μέσω του γάλακτος.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νιώσετε ζάλη κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., **μην οδηγείτε** και μην χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.

### **Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. περιέχει λακτόζη**

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. περιέχει νάτριο**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- **Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.** Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. είναι:**

- **Ενήλικες:** ένα δισκίο κάθε ημέρα. Όταν είναι εφικτό, το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. πρέπει να λαμβάνεται με τροφή.

Εάν έχετε δυσκολία στην κατάποση, μπορείτε να θρυμματίσετε το δισκίο με την άκρη ενός κουταλιού. Κατόπιν αναμίξτε τη σκόνη με περίπου 100 mL (μισό ποτήρι) νερού, χυμού πορτοκαλιού ή χυμού σταφυλιού και πιείτε το αμέσως.

- **Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας.** Έτσι θα εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσετε τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής στην αγωγή. Μην αλλάξετε τη δόση εκτός και εάν σας το έχει πει ο γιατρός σας.
- Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στα Φύλλα Οδηγιών Χρήσης των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων για οδηγίες σχετικά με το πώς να λαμβάνετε αυτά τα φάρμακα.

Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο πρόληψης της μόλυνσης από τον ιό HIV ή της μετάδοσης του HIV σε άλλα άτομα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. από τη

συνιστώμενη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών για συμβουλή. Να κρατάτε τον περιέκτη δισκίων μαζί σας έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Είναι σημαντικό να μην παραλείπετε καμία δόση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 12 ωρών** από την ώρα που θα παίρνατε κανονικά το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., πάρτε κατά προτίμηση το δισκίο μαζί με φαγητό το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.
- **Εάν το παρατηρήσετε 12 ή περισσότερες ώρες μετά** την ώρα που λαμβάνετε συνήθως το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., ξεχάστε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση, κατά προτίμηση μαζί με φαγητό, στη συνηθισμένη ώρα.

**Εάν κάνετε έμετο σε λιγότερο από μία ώρα αφού πήρατε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.,** πάρτε ένα άλλο δισκίο. Δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο εάν κάνατε έμετο σε περισσότερο από μία ώρα αφού πήρατε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- Η διακοπή λήψης των δισκίων μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της αντι-HIV αγωγής που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

**Μην σταματήσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.**

- **Εάν έχετε ηπατίτιδα Β,** είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψετε τη θεραπεία με το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας. Ενδέχεται να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της αγωγής καθώς αυτό ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατίτιδής σας, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της αγωγής, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

##### **Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- Η **γαλακτική οξέωση** (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια σπάνια αλλά δυνητικά απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη ενέργεια. Η γαλακτική οξέωση εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες, ιδίως εάν είναι υπέρβαρες και σε άτομα με ηπατική νόσο. Τα παρακάτω μπορεί να είναι σημεία γαλακτικής οξέωσης:
  - βαθεία ταχεία αναπνοή
  - υπνηλία
  - αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)
  - κοιλιακός πόνος

**Εάν νομίζετε ότι έχετε γαλακτική οξέωση, ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.**

- **Οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων (λοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα), μπορεί να εκδηλωθούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις λίγο μετά την έναρξη της αντι-HIV αγωγής. Θεωρείται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του σώματος, η οποία παρέχει στον οργανισμό τη δυνατότητα να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να υπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- **Αυτοάνοσες διαταραχές,** όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος, μπορεί επίσης να εμφανιστούν αφού αρχίσετε να λαμβάνετε φάρμακα για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης. Οι αυτοάνοσες διαταραχές ενδέχεται να εκδηλωθούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Προσέχετε για οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως:
  - μυϊκή αδυναμία
  - αδυναμία που ξεκινά στα χέρια και στα πόδια και προχωρά προς τον κορμό του σώματος
  - αίσθημα παλμών, τρόμος ή υπερδιέγερση

**Εάν παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα ή οποιοδήποτε σύμπτωμα φλεγμονής ή λοίμωξης, ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.**

**Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- διάρροια, αδιαθεσία (έμετος), αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία),
- ζάλη, πονοκέφαλος
- εξάνθημα
- αίσθημα αδυναμίας

*Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:*

- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα κίνησης της κρεατίνης

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- πόνος, στομαχικός πόνος
- δυσκολία στον ύπνο, μη φυσιολογικά όνειρα
- προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα, αίσθημα τυμπανισμού, μετεωρισμός
- εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων ερυθρών κηλίδων ή στιγμάτων μερικές φορές με δημιουργία φυσαλίδων και πρήξιμο του δέρματος), που μπορεί να είναι αλλεργικές αντιδράσεις, κνησμός, μεταβολές στο χρώμα του δέρματος συμπεριλαμβανομένης της μελάγχρωσης του δέρματος κατά πλάκες
- άλλες αλλεργικές αντιδράσεις, όπως λαχάνιασμα, πρήξιμο ή τάση για λιποθυμία

*Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:*

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (η μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων σας καθιστά πιο επιρρεπείς στις λοιμώξεις)
- αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (λιπαρών οξέων), χολής ή σακχάρου στο αίμα
- προβλήματα στο πάγκρεας ή στο ήπαρ

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

- πόνος στην κοιλιά λόγω φλεγμονής του παγκρέατος
- πρήξιμο προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού
- αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα)
- μυϊκή βλάβη, μυϊκός πόνος ή αδυναμία τα οποία μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας βλάβης στα

κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειώσεις στο κάλιο του αίματος
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα σας
- αλλαγές στα ούρα σας

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Γαλακτική οξέωση (βλ. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες)
- λιπώδης ήπαρ
- κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, ή πόνος στην κοιλιά λόγω φλεγμονής του ήπατος
- φλεγμονή του νεφρού, συχνουρία και αίσθημα δίψας, νεφρική ανεπάρκεια, βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων
- μαλάκυνση οστών (που συνοδεύεται από πόνο στα οστά και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα)
- πόνος στη μέση λόγω νεφρικών προβλημάτων

Η βλάβη στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων μπορεί να σχετίζεται με μυϊκή βλάβη, μαλάκυνση οστών (που συνοδεύεται από πόνο στα οστά και καταλήγει μερικές φορές σε κατάγματα), μυϊκό πόνο, μυϊκή αδυναμία και μειώσεις στο κάλιο ή στο φώσφορο του αίματος.

**Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω ή όταν γίνει σοβαρή οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.**

Η συχνότητα των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή.

- **Προβλήματα στα οστά.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκών φαρμάκων, όπως εμτρισιταμπίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη ενδέχεται να αναπτύξουν μια οστική νόσο που λέγεται *οστεονέκρωση* (θάνατος οστικού ιστού προκαλούμενος από έλλειψη παροχής αίματος στο οστό). Η λήψη αυτού του τύπου φαρμάκων για μεγάλο χρονικό διάστημα, η λήψη κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση οινοπνευματωδών, ένα πολύ αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα και το επιπλέον βάρος, μπορεί να αποτελούν ορισμένους από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία οστεονέκρωσης είναι τα εξής:
  - δυσκαμψία των αρθρώσεων
  - πόνοι στις αρθρώσεις (ιδίως του ισχίου, του γονάτου και του ώμου)
  - δυσκολία στην κίνηση

**Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Κατά τη διάρκεια της αντιμετώπισης του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, και στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθ'αυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

#### *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*

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

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

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 1 μήνας.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η εμτρισιταμίνη και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταμίνης και 245 mg δισοπροξιλικής τενοφοβίρης (ισοδυναμούν με 300,7 mg ηλεκτρικής δισοπροξιλικής τενοφοβίρης ή 136 mg τενοφοβίρης).
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
*Πυρήνας δισκίου:* προζελατινοποιημένο άμυλο, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, στεατικό οξύ  
*Επικάλυψη λεπτού υμένιου:* υπομελλόζη 5 cP, τιτανίου διοξειδίο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμίνιου (E132). Βλ. παράγραφο 2 «Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. περιέχει λακτόζη».

### **Εμφάνιση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. και περιεχόμενα της συσκευασίας**

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

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. διατίθεται σε χάρτινα κουτιά των 28 και 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. διατίθεται επίσης σε φιάλες των 30 δισκίων, με πλαστικό σύστημα κλεισίματος με ενσωματωμένο αφυγραντικό γέλης πυριτίου, το οποίο βοηθά στην προστασία των δισκίων σας. Διατίθενται τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστές**

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**  
KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

**България**  
КРКА България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**  
KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**  
KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**  
TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**  
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**  
QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ: +30 (0)210 2832941

**España**  
KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

**France**  
KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**  
KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**  
KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**  
KRKA Sverige AB  
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Italia**  
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**  
Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

**Lietuva**  
UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**  
KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**  
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 361 (0) 355 8490

**Malta**  
E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**  
KRKA Belgium, SA.  
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**  
KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**  
KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**  
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**  
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**  
KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**  
KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**  
KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**  
KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**  
KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 751 1888

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

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