

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg emtricitabine και 245 mg tenofovir disoproxil (που ισοδυναμεί με 291,5 mg tenofovir disoproxil phosphate ή 136 mg tenofovir).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, γαλάζιου χρώματος και σχήματος οβάλ-αμφίκυρτο χωρίς εγκοπή, διαστάσεων 19,35 mm x 9,75 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης

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

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

#### Προφύλαξη πριν από την έκθεση (PrEP)

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

#### Δοσολογία

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

*Πρόληψη του HIV σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, με βάρος 35 κιλά τουλάχιστον*  
Ένα δισκίο, μία φορά ημερησίως.

Διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα της emtricitabine και του tenofovir disoproxil για τη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης εάν κρίνεται απαραίτητη η διακοπή ή τροποποίηση της δόσης ενός από τα

συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Παρακαλώ, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα.

Εάν παραλειφθεί κάποια δόση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να ληφθεί όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχιστεί το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν παραλειφθεί κάποια δόση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 εμετού εντός 1 ώρας από τη λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, πρέπει να ληφθεί ένα άλλο δισκίο. Εάν ο εμετός εκδηλωθεί αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, δεν πρέπει να ληφθεί δεύτερη δόση.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή στη δόση (βλ. ενότητα 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η emtricitabine και το tenofovir απομακρύνονται με νεφρική απέκκριση και η έκθεση στην emtricitabine και στο tenofovir αυξάνεται σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Ενήλικες με νεφρική δυσλειτουργία

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

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

	<b>Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης</b>	<b>Προφύλαξη πριν από την έκθεση</b>
Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 50--80 ml/min)	Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την εφάπαξ ημερήσια δόση (βλ. παράγραφο 4.4).	Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την εφάπαξ ημερήσια δόση σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη με CrCl 60-80 ml/min. Η χρήση δεν συνιστάται σε άτομα χωρίς λοίμωξη από τον HIV-1 που παρουσιάζουν CrCl < 60 ml/min, καθώς δεν έχει μελετηθεί στον εν λόγω πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).
Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30-49 ml/min)	Συνιστάται η χορήγηση κάθε 48 ώρες, με βάση τη διαμόρφωση των φαρμακοκινητικών δεδομένων για την emtricitabine και το tenofovir disoproxil από τη χορήγηση μονήρους δόσης σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη με διαφορετικό βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).	Δεν συνιστάται η χρήση στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 ml/min) και ασθενείς υπό αιμοκάθαρση	Δεν συνιστάται καθ' ότι με το δισκίο συνδυασμού δεν μπορούν να επιτευχθούν οι κατάλληλες μειώσεις στη δόση.	Δεν συνιστάται η χρήση στον συγκεκριμένο πληθυσμό.
---	---	--

#### Παιδιατρικός πληθυσμός με νεφρική δυσλειτουργία

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

#### Ηπατική δυσλειτουργία

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του emtricitabine/tenofovir disoproxil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

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

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να διαλυθεί σε περίπου 100 ml ύδατος, χυμού πορτοκαλιού ή σταφυλιού και να ληφθεί αμέσως.

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

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

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

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

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

#### Συνολική προληπτική στρατηγική έναντι της HIV-1 λοίμωξης

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν είναι πάντα αποτελεσματικό στην πρόληψη της μόλυνσης από τον HIV-1. Δεν είναι γνωστό το χρονικό διάστημα έως την έναρξη της παροχής προστασίας αφού ξεκινήσει η λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να χρησιμοποιείται ως προφύλαξη πριν από την έκθεση μόνο στο πλαίσιο μιας συνολικής προληπτικής στρατηγικής έναντι της HIV-1 λοίμωξης, η οποία περιλαμβάνει άλλα μέτρα πρόληψης του HIV-1 (π.χ. συστηματική και ορθή χρήση προφυλακτικού, γνώση της κατάστασης του ασθενούς ως προς την HIV-1 λοίμωξη, τακτική εξέταση για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις).

#### Κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής σε περίπτωση μη ανιχνεύσιμης HIV-1 λοίμωξης

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV-1 σε άτομα που έχει επιβεβαιωθεί ότι είναι αρνητικά στον HIV (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ νέου ότι τα άτομα συνεχίζουν να είναι αρνητικά στον HIV ανά τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. τουλάχιστον κάθε 3 μήνες) με χρήση μιας

συνδυαστικής εξέτασης αντιγόνων/αντισωμάτων ενόσω λαμβάνουν το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ως προφύλαξη πριν από την έκθεση.

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva από μόνο του δεν αποτελεί πλήρη αγωγή για τη θεραπεία του HIV-1 και έχει εμφανιστεί αντοχή σε μεταλλάξεις του HIV-1 σε άτομα με μη ανιχνεύσιμη HIV-1 λοίμωξη που ελάμβαναν μόνο emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Αν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που συνάδουν με οξεία ιογενή λοίμωξη και πιθανολογείται ότι προέκυψαν πρόσφατες (< 1 μήνα) εκθέσεις στον HIV-1, η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να καθυστερείται για τουλάχιστον ένα μήνα και η κατάσταση του ασθενούς ως προς την HIV-1 λοίμωξη να επιβεβαιώνεται εκ νέου πριν την έναρξη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ως προφύλαξη πριν από την έκθεση.

#### *Η σημασία της συμμόρφωσης*

Η αποτελεσματικότητα του emtricitabine/tenofovir disoproxil στη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV-1 είναι στενά συνυφασμένη με τη συμμόρφωση στην αγωγή όπως καταδεικνύεται από τα μετρήσιμα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα (βλ. παράγραφο 5.1). Στα άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη θα πρέπει να συνιστάται ανά τακτά χρονικά διαστήματα να ακολουθούν αυστηρά το συνιστώμενο ημερήσιο δοσολογικό πρόγραμμα του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

#### 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 έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι γιατροί πρέπει να ανατρέχουν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες των αγωγών κατά του HIV για τη βέλτιστη διαχείριση της HIV λοίμωξης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) ή τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του emtricitabine/tenofovir disoproxil στην προφύλαξη πριν από την έκθεση σε ασθενείς με HBV ή HCV λοιμώξεις δεν έχουν αποδειχθεί.

Σε περίπτωση που χορηγείται ταυτόχρονη αντιική θεραπεία για την ηπατίτιδα Β ή C, ανατρέξτε επίσης στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των φαρμάκων. Βλ. επίσης παρακάτω στο Χρήση με ledipasvir και sofosbuvir ή sofosbuvir και velpatasvir.

Το tenofovir (disoproxil) ενδείκνυται για τη θεραπεία του HBV και η emtricitabine έχει καταδείξει ότι δρα κατά του HBV σε φαρμακοδυναμικές μελέτες, ωστόσο η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει αποδειχθεί συγκεκριμένα για ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη.

Η διακοπή της αγωγής με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό επακόλουθο έλεγχο για τουλάχιστον αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής. Εάν χρειάζεται, μπορεί να δικαιολογείται η συνέχιση της θεραπείας για ηπατίτιδα Β. Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, η διακοπή της θεραπείας δεν συνιστάται, εφόσον η έξαρση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη ηπατικής αντιρρόπησης.

#### Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του emtricitabine/tenofovir disoproxil σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αποδειχθεί. Η φαρμακοκινητική του tenofovir έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Η φαρμακοκινητική της emtricitabine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τον ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό της emtricitabine και τη νεφρική οδό απομάκρυνσής της, δεν

είναι πιθανή η ανάγκη αναπροσαρμογής της δόσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART) και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στην κατηγορία αυτή των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της αγωγής.

### Νεφρικές επιδράσεις και επιδράσεις στα οστά σε ενήλικες

#### *Νεφρικές επιδράσεις*

Η emtricitabine και το tenofovir απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργού σωληναριακής απέκκρισης. Νεφρική έκπτωση, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφαταιμία και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi), έχουν αναφερθεί στην κλινική πράξη με τη χρήση του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.8).

#### *Νεφρική παρακολούθηση*

Πριν από την έναρξη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για την αντιμετώπιση της HIV-1 λοίμωξης ή για χρήση ως προφύλαξη πριν από την έκθεση, 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 κινδυνεύουν από νεφρική νόσο, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Βλ. επίσης παρακάτω στο *Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων*.

#### *Νεφρική διαχείριση σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη*

Αν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι  $< 1,5 \text{ mg/dl}$  ( $0,48 \text{ mmol/l}$ ) ή η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε  $< 50 \text{ ml/min}$  σε οποιονδήποτε ασθενή λαμβάνει Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ως προφύλαξη πριν από την έκθεση, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναξιολογείται εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της χρήσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva σε ασθενείς με μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης σε  $< 50 \text{ ml/min}$  ή μείωση του φωσφόρου ορού σε  $< 1,0 \text{ mg/dl}$  ( $0,32 \text{ mmol/l}$ ). Η διακοπή της χρήσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

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

που λαμβάνουν Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για παρατεταμένο δοσολογικό μεσοδιάστημα. Η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιύλιση, εφόσον με το δισκίο συνδυασμού δεν μπορούν να επιτευχθούν οι κατάλληλες μειώσεις στη δόση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### *Νεφρική διαχείριση στην προφύλαξη πριν από την έκθεση*

Το emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min και κατά συνέπεια, δεν συνιστάται για χρήση στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Αν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ή η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε < 60 ml/min σε οποιοδήποτε άτομο λαμβάνει Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ως προφύλαξη πριν από την έκθεση, η νεφρική λειτουργία πρέπει να επαναξιολογείται εντός μιας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της χρήσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva σε άτομα στα οποία η κάθαρση κρεατινίνης έχει μειωθεί σε < 60 ml/min ή με μειώσεις στα επίπεδα φωσφόρου ορού σε < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Η διακοπή της θεραπείας με το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωρισθεί κάποια άλλη αιτία.

#### *Επιδράσεις στα οστά*

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

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ).

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

#### *Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης*

Σε ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων (GS-99-903) κατά την οποία συγκρίθηκαν το tenofovir disoproxil με τη σταβουδίνη χορηγούμενα σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και εφαβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ασθενείς, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις της 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 το tenofovir disoproxil την 144<sup>η</sup> εβδομάδα. Οι μειώσεις της ΟΠ στο ισχίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα αυτή μέχρι την 96<sup>η</sup> εβδομάδα. Εν τούτοις, δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ή ένδειξη για κλινικά συσχετιζόμενες οστικές διαταραχές καθ' όλη την περίοδο των 144 εβδομάδων αυτής της μελέτης.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. Συνολικά, λαμβανομένων υπόψη των οστικών διαταραχών που συνδέονται με το tenofovir disoproxil και των περιορισμένων μακροπρόθεσμων δεδομένων για την επίδραση του tenofovir disoproxil στην υγεία των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με οστεοπόρωση που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα.

#### *Προφύλαξη πριν από την έκθεση*

Σε κλινικές μελέτες σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στην ΟΠ. Σε μια μελέτη 498 ανδρών, οι μέσες μεταβολές στην ΟΠ από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 κυμαίνονταν από - 0,4% έως - 1,0% στο ισχίο, τη σπονδυλική στήλη, τον αυχένα μηριαίου και τον τροχαντήρα σε άνδρες που ελάμβαναν καθημερινά emtricitabine/tenofovir disoproxil ως προφύλαξη (n = 247) έναντι εικονικού φαρμάκου (n = 251).

## Νεφρικές επιδράσεις και επιδράσεις στα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό

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

Συνιστάται πολύπλευρη προσέγγιση προκειμένου να σταθμιστεί το ισοζύγιο οφέλους/κινδύνου της χρήσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για τη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης ή για την προφύλαξη πριν από την έκθεση, να αποφασιστεί η κατάλληλη παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της απόφασης διακοπής της θεραπείας) και να μελετηθεί η ανάγκη συμπλήρωσης κατά περίπτωση.

Όταν το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva χρησιμοποιείται για την προφύλαξη πριν από την έκθεση, τα άτομα θα πρέπει να υποβάλλονται σε επαναληπτική αξιολόγηση σε κάθε επίσκεψη προκειμένου να διαπιστώνεται αν εξακολουθούν να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο HIV-1 λοίμωξης. Ο κίνδυνος της HIV-1 λοίμωξης θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι των πιθανών επιδράσεων στους νεφρούς και τα οστά από τη μακροχρόνια χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

### *Νεφρικές επιδράσεις*

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

### *Νεφρική παρακολούθηση*

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

### *Νεφρική διαχείριση*

Εάν ο φώσφορος ορού επιβεβαιωθεί ότι ανέρχεται σε < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) σε οποιονδήποτε παιδιατρικό ασθενή λαμβάνει Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να επανεκτιμάται εντός μίας εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένων και μετρήσεων των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος, καλίου αίματος και γλυκόζης ούρων (βλ. παράγραφο 4.8, κεντρική σωληναριοπάθεια). Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας νεφρικών διαταραχών, τότε θα πρέπει να λαμβάνεται γνωμάτευση από νεφρολόγο, για να μελετηθεί η διακοπή της χρήσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Η διακοπή της χρήσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, όταν δεν έχει αναγνωρισθεί κάποια άλλη αιτία.

### *Συγχορήγηση και κίνδυνος νεφρικής τοξικότητας*

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

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

### *Επιδράσεις στα οστά*

Η χρήση του tenofovir disoproxil μπορεί να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ). Οι



επιδράσεις των μεταβολών στην ΟΠ που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων δεν είναι βέβαιες (βλ. παράγραφο 5.1).

Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας οστικών διαταραχών κατά τη χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva σε οποιονδήποτε παιδιατρικό ασθενή, θα πρέπει να λαμβάνεται γνωμάτευση από ενδοκρινολόγο ή/και νεφρολόγο.

#### Βάρος και μεταβολικές παράμετροι

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

#### Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεο(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανασίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεο(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 HIV οροθετικούς ασθενείς 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 παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

#### Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη οι οποίοι ελάμβαναν Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ή άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να εξακολουθήσουν 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 συσχετιζόμενες με τον ιό HIV.

## Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα 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 Zentiva πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.5). Αν η ταυτόχρονη χορήγηση με νεφροτοξικές ουσίες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία θα 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 tenofovir disoproxil και είχαν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

Υψηλότερος κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας έχει αναφερθεί σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη που έλαβαν tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με αναστολέα πρωτεάσης ενισχυμένο με ritonavir ή cobicistat. 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 του tenofovir disoproxil με έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide ή άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipiroxil.

## *Χρήση με ledipasvir και sofosbuvir, sofosbuvir και velpatasvir ή sofosbuvir, velpatasvir και voxilaprevir*

Έχει διαπιστωθεί ότι η συγχορήγηση tenofovir disoproxil με ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir αυξάνει τις συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα, ειδικότερα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται μαζί με κάποια αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat).

Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν συγχορηγείται με ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή. Θα 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 ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ταυτόχρονα με tenofovir disoproxil και κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil.

## *Συγχορήγηση του tenofovir disoproxil με διδανοσίνη*

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

## Αγωγή τριπλού συνδυασμού νουκλεοσιδίων

Έχουν υπάρξει αναφορές με υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης αντοχής σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, όταν το tenofovir disoproxil συνδυάστηκε με λαμβουδίνη και αβακαβίρη, όπως επίσης και με λαμβουδίνη και διδανοσίνη ως θεραπευτικό σχήμα εφ' άπαξ

ημερησίως. Υπάρχει στενή ομοιότητα από πλευράς δομής μεταξύ λαμβουδίνης και emtricitabine ως επίσης και φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ομοιότητες μεταξύ αυτών των δύο φαρμάκων. Επομένως, μπορεί να παρατηρηθούν τα ίδια προβλήματα, αν το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva χορηγηθεί με ένα τρίτο νουκλεοσιδικό ανάλογο.

### Ηλικιωμένοι

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva σε ηλικιωμένα άτομα.

### Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Εφόσον το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva περιέχει emtricitabine και tenofovir disoproxil, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις έχουν αναγνωρισθεί μεμονωμένα με αυτές τις ουσίες ενδέχεται να εμφανιστούν και με το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η φαρμακοκινητική της emtricitabine και του tenofovir κατά τη σταθεροποιημένη κατάσταση όταν η emtricitabine και το tenofovir disoproxil 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 μέσω του CYP450 αλληλεπιδράσεων που εμπλέκουν την emtricitabine και το tenofovir disoproxil με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι χαμηλό.

### Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ενώσεις, emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide ή άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να συγχορηγείται με το adefovir dipiroxil.

### Διδανοσίνη

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

### Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό

Εφόσον η emtricitabine και το tenofovir απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για την ενεργό σωληναριακή απέκκριση (π.χ. cidofovir) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της emtricitabine, του tenofovir ή/και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό. Η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φוסκαρνέτη, γκανσυκλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, cidofovir ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ή 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 σε παρενθέσεις.

**Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ή μεμονωμένων συστατικών του 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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 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 αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και 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 αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση του tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Lopinavir/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 συγχρόνηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>NRTIs</b>		
Διδανοσίνη/Tenofovir disoproxil	Η συγχρόνηση tenofovir disoproxil με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη.	Η συγχρόνηση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Διδανοσίνη/Emtricitabine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία. Η συγχρόνηση του tenofovir disoproxil 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 δόση των 250 mg διδανοσίνης συγχρηγούμενης με θεραπεία tenofovir disoproxil συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.
Λαμβουδίνη/Tenofovir disoproxil	Λαμβουδίνη: 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 Zentiva 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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Εφαβιρένζη/Tenofovir disoproxil	<p>Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 4% (↓ 7 έως ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 4% (↓ 9 έως ↑ 2) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 έως ↑ 6) C<sub>max</sub>: ↑ 7% (↓ 6 έως ↑ 22) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφαβιρένζης.
<b>ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ</b>		
<b>Αντιικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV)</b>		
Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxil	<p>Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 έως ↓ 7) C<sub>max</sub>: ↓ 7% (↓ 13 έως ↓ 0) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 έως ↑ 0) C<sub>max</sub>: ↓ 1% (↓ 7 έως ↑ 6) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p>	Το adefovir dipivoxil και το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<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>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 έως ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 έως ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 έως ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 έως ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 έως ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 έως ↑ 64)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 έως ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 έως ↑ 57)</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 έως ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 έως ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 έως ↑ 63)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 έως ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 έως ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49 έως ↑ 70)</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με ledipasvir/sofosbuvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>



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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 έως ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 έως ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 έως ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 έως ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 έως ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 έως ↑ 197)</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 έως ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 έως ↑ 110)</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή</b>	<b>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)</b>	<b>Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS 331007 <sup>2</sup> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Dolutegravir AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 έως ↑ 71) C <sub>max</sub> : ↑ 61% (↑ 51 έως ↑ 72) C <sub>min</sub> : ↑ 115% (↑ 105 έως ↑ 126)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα 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 συγχρόνηση με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 37 έως ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 έως ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41 έως ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257 έως ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20 έως ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% (↑ 15 έως ↑ 44)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43 έως ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 31 έως ↑ 48)</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχρόνησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και atazanavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 έως ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46 έως ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 35 έως ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 έως ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 45 έως ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52% (↑ 45 έως ↑ 59)</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 έως ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51 έως ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41 έως ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43 έως ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% (↑ 27 έως ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχρόνησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir και lopinavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21% (↓ 58 έως ↑ 48)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 έως ↑ 45) C<sub>max</sub>: ↑ 46% (↑ 39 έως ↑ 54) C<sub>min</sub>: ↑ 70% (↑ 61 έως ↑ 79)</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 έως ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 έως ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 έως ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 έως ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 έως ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 έως ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 έως ↑ 143)</p>	<p>Η συγχορήγηση sofosbuvir/velpatasvir και efavirenz αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του velpatasvir στο πλάσμα. Η συγχορήγηση sofosbuvir/velpatasvir με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν efavirenz δεν συνιστάται.</p>



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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 έως ↑ 46) C<sub>max</sub>: ↑ 44% (↑ 33 έως ↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ 84% (↑ 76 έως ↑ 92)</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στο tenofovir θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και darunavir/ritonavir, δύναται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του tenofovir disoproxil όταν χρησιμοποιείται μαζί με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 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 αναπροσαρμογή 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 του ribavirin.
<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 αναπροσαρμογή της δόσης του famciclovir.
<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 αναπροσαρμογή της δόσης.

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 Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>ΑΠΟ ΤΟΥ 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 αναπροσαρμογή της δόσης του norgestimate/ethinyl oestradiol.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
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 αναπροσαρμογή της δόσης του tacrolimus.
<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 αναπροσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.

ΔΥ = δεν υπολογίστηκε.

N/A = δεν εφαρμόζεται.

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

<sup>2</sup> Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης του sofosbuvir.

<sup>3</sup> Μελέτη που πραγματοποιήθηκε με επιπλέον voxilaprevir 100 mg για να επιτευχθούν εκθέσεις voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη HCV.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Τα δεδομένα από μεγάλο αριθμό εγκύων γυναικών (περισσότερες από 1.000 περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενης με την emtricitabine και το tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα με την emtricitabine και το tenofovir disoproxil δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς η χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

##### Θηλασμός

Η emtricitabine και το tenofovir έχει αποδειχθεί ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν

ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της emtricitabine και του tenofovir στα νεογέννητα/βρέφη. Συνεπώς το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

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

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ανθρώπους σχετικά με τις επιπτώσεις του emtricitabine/tenofovir disoproxil. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις της emtricitabine ή του tenofovir disoproxil στη γονιμότητα.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, τα άτομα που το λαμβάνουν πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με emtricitabine και tenofovir disoproxil αναφέρθηκε ζάλη.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

##### *HIV-1 λοίμωξη*

Οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν σχετιζόμενες ή πιθανώς σχετιζόμενες με την emtricitabine ή/και το tenofovir disoproxil ήταν ναυτία (12%) και διάρροια (7%) σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης σε ενήλικες (GS-01-934, βλ. παράγραφο 5.1). Το προφίλ ασφάλειας της emtricitabine και του tenofovir disoproxil στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν σύμφωνο με την προηγούμενη εμπειρία με αυτούς τους παράγοντες, όταν ο καθένας χορηγήθηκε μαζί με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

##### *Προφύλαξη πριν από την έκθεση*

Δεν εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο emtricitabine/tenofovir disoproxil σε δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (iPrEx, Partners PrEP) στο πλαίσιο των οποίων 2.830 ενήλικες χωρίς HIV-1 λοίμωξη έλαβαν emtricitabine/tenofovir disoproxil μία φορά ημερησίως ως προφύλαξη πριν από την έκθεση. Οι ασθενείς τελούσαν υπό παρακολούθηση για διάμεσο διάστημα 71 εβδομάδων και 87 εβδομάδων, αντίστοιχα. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε στην ομάδα του emtricitabine/tenofovir disoproxil στη μελέτη iPrEx ήταν η κεφαλαλγία (1%).

##### Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανώς συσχετιζόμενες με τα συστατικά του emtricitabine/tenofovir disoproxil 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 φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες προσδιορίζονται 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: Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα μεμονωμένα συστατικά του emtricitabine/tenofovir disoproxil βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία**

Συχνότητα	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:		
Συχνές:	ουδετεροπενία	

<b>Συχνότητα</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Όχι συχνές:</i>	αναιμία <sup>2</sup>	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:		
<i>Συχνές:</i>	αλλεργική αντίδραση	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:		
<i>Πολύ συχνές:</i>		υποφωσφαταιμία <sup>1</sup>
<i>Συχνές:</i>	υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία	
<i>Όχι συχνές:</i>		υποκαλιαιμία <sup>1</sup>
<i>Σπάνιες:</i>		γαλακτική οξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές:		
<i>Συχνές:</i>	αϋπνία, μη φυσιολογικά όνειρα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:		
<i>Πολύ συχνές:</i>	κεφαλαλγία	ζάλη
<i>Συχνές:</i>	ζάλη	κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού:		
<i>Πολύ συχνές:</i>	διάρροια, ναυτία	διάρροια, έμετος, ναυτία
<i>Συχνές:</i>	αυξημένα επίπεδα αμυλάσης συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατικής αμυλάσης, αυξημένα επίπεδα λιπάσης ορού, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμός
<i>Όχι συχνές:</i>		παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:		
<i>Συχνές:</i>	αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) στον ορό ή/και αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) στον ορό, υπερχοληρυθριναιμία	αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
<i>Σπάνιες:</i>		ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:		
<i>Πολύ συχνές:</i>		εξάνθημα
<i>Συχνές:</i>	κυστικό-φυσαλλιδωτό εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα, κνησμός, ουρτικάρια, αποχρωματισμός του δέρματος (υπερμελάγχρωση) <sup>2</sup>	
<i>Όχι συχνές:</i>	αγγειοοίδημα <sup>3</sup>	
<i>Σπάνιες:</i>		αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:		
<i>Πολύ συχνές:</i>	αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης	
<i>Όχι συχνές:</i>		ραβδομύωση <sup>1</sup> , μυϊκή αδυναμία <sup>1</sup>
<i>Σπάνιες:</i>		οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) <sup>1,3</sup> , μυοπάθεια <sup>1</sup>
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:		
<i>Όχι συχνές:</i>		αυξημένη κρεατινίνη, πρωτεϊνουρία, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi

<b>Συχνότητα</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Σπάνιες:</i>		νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης διάμεσης νεφρίτιδας) <sup>3</sup> , νεφρογενής άποιος διαβήτης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:		
<i>Πολύ συχνές:</i>		καταβολή
<i>Συχνές:</i>	πόνος, καταβολή	

<sup>1</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιωδώς συσχετιζόμενη με το tenofovir disoproxil στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

<sup>2</sup> Επιπλέον, συχνή ήταν η αναιμία και πολύ συχνός ο αποχρωματισμός του δέρματος (αυξημένη υπερμελάγχρωση), όταν η emtricitabine 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 emtricitabine σε παιδιατρικούς ασθενείς ή σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στο tenofovir disoproxil για το tenofovir disoproxil. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στην emtricitabine σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (n = 1.563) ή στο tenofovir disoproxil σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7.319).

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Καθώς το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή του tenofovir disoproxil. Ασθενείς με 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 του tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Γαλακτική οξέωση*

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

##### *Μεταβολικές παράμετροι*

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

##### *Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος*

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

### Οστεονέκρωση

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το tenofovir disoproxil βασίζεται σε δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές (μελέτες GS-US-104-0321 και GS-US-104-0352) σε 184 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 18 ετών) που προσβλήθηκαν από τον ιό HIV-1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 93) ή εικονικό/ενεργό συγκριτικό φάρμακο (n = 91) σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για 48 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το tenofovir disoproxil συνάδουν με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του tenofovir disoproxil σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.8 Πίνακας περίληψης ανεπιθύμητων ενεργειών και 5.1).

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

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

### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

#### *Άτομα με νεφρική δυσλειτουργία*

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

#### *Ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV ή HCV λοίμωξη*

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της emtricitabine και του tenofovir disoproxil 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 HBV λοίμωξη. Εν τούτοις, όπως θα αναμενόταν



για αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών, οι αυξήσεις των AST και ALT παρατηρούνταν συχνότερα από ότι στο γενικό πληθυσμό με HIV λοίμωξη.

#### *Εξάρσεις ηπατίτιδας μετά τη διάρκεια της θεραπείας*

Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HBV, παρουσιάστηκε κλινική και εργαστηριακή απόδειξη της 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 οποιοσδήποτε 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 εφαρμοστεί η συνήθης υποστηρικτική αγωγή, όπως απαιτείται. Ποσοστό έως 30% της δόσης της emtricitabine και περίπου 10% της δόσης του tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Δεν είναι γνωστό εάν η emtricitabine ή το tenofovir μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή κάθαρση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

#### Μηχανισμός δράσης

Η emtricitabine είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτιδίνης. Το tenofovir disoproxil μετατρέπεται *in vivo* σε tenofovir, ένα ανάλογο μονοφωσφορικού νουκλεοσιδίου (νουκλεοτίδιο) της μονοφωσφορικής αδενοσίνης. Τόσο η emtricitabine όσο και το tenofovir εμφανίζουν εξειδικευμένη δράση έναντι του ανθρώπινου ιού της ανοσοανεπάρκειας (HIV-1 και HIV-2) και του ιού της ηπατίτιδας B.

Η emtricitabine και το tenofovir φωσφορυλιώνονται από κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζουν τριφωσφορική emtricitabine και διφωσφορικό tenofovir, αντίστοιχα. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι τόσο η emtricitabine όσο και το tenofovir μπορούν να φωσφορυλιωθούν πλήρως όταν βρίσκονται ταυτόχρονα σε συνδυασμό μέσα στο κύτταρο. Η τριφωσφορική emtricitabine και το διφωσφορικό tenofovir αναστέλλουν ανταγωνιστικά την ανάστροφη μεταγραφή του HIV-1 με αποτέλεσμα τον τερματισμό της αλυσού του DNA.

Η τριφωσφορική emtricitabine και το διφωσφορικό tenofovir είναι ασθενείς αναστολείς των DNA πολυμερασών των θηλαστικών και δεν υπήρξε ένδειξη για τοξικότητα στα μιτοχόνδρια είτε *in vitro* είτε *in vivo*.

#### Αντιϊκή δραστηριότητα *in vitro*

Παρατηρήθηκε συνεργική αντιϊκή δράση με το συνδυασμό emtricitabine και tenofovir *in vitro*. Παρατηρήθηκαν επιπροσθέτως συνεργικά αποτελέσματα 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 emtricitabine ή της μετάλλαξης K65R με το tenofovir. Ιοί ανθεκτικοί στην emtricitabine που έφεραν τη μετάλλαξη M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, τη σταβουδίνη, το tenofovir και τη ζιδοβουδίνη. Η μετάλλαξη K65R μπορεί να επιλεγεί και με το abacavir ή τη διδανοσίνη και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία στα φάρμακα αυτά ως και στη λαμβουδίνη, την emtricitabine και στο tenofovir. Το tenofovir disoproxil πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με εμπειρία προηγούμενης αντιρετροϊκής θεραπείας με στελέχη του HIV-1, που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη. Επιπλέον, μια K70E υποκατάσταση στην ανάστροφη μεταγραφάση HIV-1 έχει επιλεγεί από το tenofovir και οδηγεί σε χαμηλού επιπέδου μειωμένη ευαισθησία στο abacavir, emtricitabine, λαμβουδίνη και στο tenofovir. Περιπτώσεις με HIV-1 που εμφανίζουν 3 ή περισσότερες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ανάλογα θυμιδίνης (TAMs) και περιλαμβάνουν την M41L ή L210W μετάλλαξη της ανάστροφης μεταγραφάσης, επέδειξαν μειωμένη ευαισθησία στην αγωγή με tenofovir disoproxil.

### *In vivo – θεραπεία της λοίμωξης από HIV-1*

Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης (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 48<sup>η</sup>, 96<sup>η</sup> ή 144<sup>η</sup> εβδομάδα ή κατά τη στιγμή της πρόωρης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης. Στην 144<sup>η</sup> εβδομάδα:

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

### *In vivo –προφύλαξη πριν από την έκθεση*

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

Στην κλινική μελέτη Partners PrEP, δεν ανιχνεύθηκαν παραλλαγές του HIV-1 που να εκφράζουν τις μεταλλάξεις K65R, K70E, M184V ή M184I τη στιγμή της ορομετατροπής στα άτομα που μολύνθηκαν από τον ιό HIV-1 κατά τη διάρκεια της μελέτης. Σε 2 από τους 14 ασθενείς που εκδήλωσαν οξεία HIV λοίμωξη κατά την ένταξη στη μελέτη ανιχνεύθηκε η μετάλλαξη K65R (που συσχετίζεται με αντοχή στο tenofovir) στον ιό HIV σε 1 από τους 5 ασθενείς στην ομάδα του tenofovir disoproxil 245 mg και η μετάλλαξη M184V ανιχνεύθηκε στον ιό HIV σε 1 από τους 3 ασθενείς στην ομάδα του emtricitabine/tenofovir disoproxil.

## Κλινικά δεδομένα

### *Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης*

Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης (GS-01--934), πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν είτε σχήμα emtricitabine, tenofovir

disoproxil και εφραβιρένζης (n = 255) μια φορά ημερησίως είτε σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και zidovudine δύο φορές ημερησίως και εφραβιρένζη μία φορά ημερησίως (n = 254). Οι ασθενείς στην ομάδα των emtricitabine και tenofovir disoproxil έλαβαν emtricitabine/tenofovir disoproxil και εφραβιρένζη από την 96<sup>η</sup> εβδομάδα έως την 144<sup>η</sup> εβδομάδα. Κατά την έναρξη της θεραπείας, στις τυχαιοποιημένες ομάδες τα επίπεδα HIV-1 RNA πλάσματος (5,02 και 5,00 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml) και ο αριθμός κυττάρων CD4 (233 και 241 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) ήταν παρόμοια. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για αυτή τη μελέτη ήταν η επίτευξη και η διατήρηση επιβεβαιωμένων συγκεντρώσεων HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/mL στις 48 εβδομάδες. Δευτερογενείς αναλύσεις αποτελεσματικότητας στις 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 πρωτογενές καταληκτικό σημείο έδειξαν, ότι ο συνδυασμός emtricitabine, tenofovir disoproxil και εφραβιρένζης παρείχε αντιϊκή αποτελεσματικότητα που υπερτερούσε σε σύγκριση με αυτή από το σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και zidovudine με εφραβιρένζη όπως φαίνεται στον Πίνακα 4. Τα δεδομένα των 144 εβδομάδων για το δευτερογενές καταληκτικό σημείο παρουσιάζονται επίσης στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας 48 και 144 εβδομάδων από τη μελέτη GS-01--934 στην οποία η emtricitabine, το tenofovir disoproxil και η εφραβιρένζη 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/εφραβιρέν ζη	Lamivudine/ Zidovudine εφραβιρένζη	Emtricitabine/ tenofovir disoproxil/ εφραβι ρένζη*	Lamivudine/ zidovudine/εφα βιρένζη
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	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 emtricitabine, tenofovir disoproxil και εφραβιρένζη δόθηκε emtricitabine/tenofovir disoproxil και εφραβιρένζη από την 96<sup>η</sup> εβδομάδα έως την 144<sup>η</sup> εβδομάδα  
\*\* 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 τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (M02-418), 190 πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ενήλικες έλαβαν emtricitabine και tenofovir disoproxil μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με lopinavir/ritonavir μία ή δύο φορές ημερησίως. Την 48<sup>η</sup> εβδομάδα το 70% των ασθενών σε σχήμα λοπιναβίρη/ριτοναβίρη μία φορά ημερησίως και το 64% των ασθενών σε σχήμα lopinavir/ritonavir

δύο φορές ημερησίως, έδειξαν 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 υποδεικνύει ότι η αγωγή με emtricitabine ή tenofovir disoproxil ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία για την καταπολέμηση 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).

#### Προφύλαξη πριν από την έκθεση

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

**Πίνακας 5: Πληθυσμός της μελέτης CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Εικονικό φάρμακο (n = 1248)</b>	<b>Emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 1251)</b>
<b>Ηλικία (έτη), μέσος όρος (SD)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Φυλή, N (%)</b>		
Μαύρη/Αφροαμερικανική	97 (8)	117 (9)
Λευκή	208 (17)	223 (18)
Μικτή/Άλλη	878 (70)	849 (68)
Ασιατική	65 (5)	62 (5)
<b>Ισπανική/λατινική εθνικότητα, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Σεξουαλικοί παράγοντες κινδύνου κατά τη διαλογή</b>		
Αριθμός Συντρόφων τις Τελευταίες 12 Εβδομάδες, Μέσος Όρος (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI τις Τελευταίες 12 Εβδομάδες, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI με Σύντροφο HIV θετικό (+) ή άγνωστο αποτέλεσμα για την HIV λοίμωξη τους Τελευταίους 6 Μήνες, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Συμμετοχή σε Συναλλακτικό Σεξ τους Τελευταίους 6 Μήνες, N (%)	510 (41)	517 (41)
Σύντροφος που είναι γνωστό ότι είναι HIV+ τους Τελευταίους 6 Μήνες, N (%)	32 (3)	23 (2)
Οροαντίδραση για Σύφιλη, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Λοίμωξη Ορού από τον Ιό του Απλού Έρπητα Τύπου 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Θετικός σε Λευκοκυτταρική Εστεράση στα Ούρα, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = παθητική πρωκτική επαφή χωρίς προφυλακτικό

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

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

	Εικονικό φάρμακο	Emtricitabine/tenofovir disoproxil	Τιμή p <sup>α, β</sup>
<b>Ανάλυση mITT</b>			
Ορομετατροπές / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Μείωση Σχετικού Κινδύνου (CI 95%) <sup>β</sup>	42% (18%, 60%)		
<b>URAI εντός 12 εβδομάδων Πριν από τη Διαλογή, Ανάλυση mITT</b>			
Ορομετατροπές / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Μείωση Σχετικού Κινδύνου (CI 95%) <sup>β</sup>	52% (28%, 68%)		

<sup>α</sup> Τιμές p βάσει δοκιμής λογαριθμικής κατάταξης (log-rank). Οι τιμές p για την URAI αναφέρονται στη μηδενική υπόθεση ότι η αποτελεσματικότητα διέφερε μεταξύ των στρωμάτων των υποομάδων (URAI, χωρίς URAI).

<sup>β</sup> Η μείωση του σχετικού κινδύνου υπολογίστηκε για την mITT βάσει της εμφάνισης ορομετατροπής, δηλ. που προέκυψε μετά την έναρξη της μελέτης μέχρι την πρώτη επίσκεψη μετά τη θεραπεία (περίπου 1 μήνα μετά την τελευταία διανομή του φαρμάκου της μελέτης).

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

Κοόρτη	Ανιχνεύθηκε φάρμακο	Δεν ανιχνεύθηκε φάρμακο	Μείωση σχετικού κινδύνου (αμφίπλευρο CI 95%) <sup>α</sup>
Ασθενείς HIV θετικοί	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Αντιστοιχισμένοι μάρτυρες HIV αρνητικοί	63 (44%)	81 (56%)	—

<sup>α</sup> Μείωση του σχετικού κινδύνου υπολογισμένη από την εμφάνιση (μετά την έναρξη της μελέτης) ορομετατροπής από την περίοδο λήψης της θεραπείας υπό διπλά τυφλό σχεδιασμό και έως την περίοδο παρακολούθησης 8 εβδομάδων. Αξιολογήθηκαν μόνο δείγματα από ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο emtricitabine/tenofovir disoproxil ως προς τα ανιχνεύσιμα επίπεδα tenofovir disoproxil-DP στο πλάσμα ή ενδοκυτταρικά.

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

**Πίνακας 8: Πληθυσμός της μελέτης CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Εικονικό φάρμακο (n = 1.584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 1.584)	Emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 1.579)
<b>Ηλικία (έτη), διάμεσος (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Φύλο, N (%)</b>			
Άνδρες	963 (61)	986 (62)	1.013 (64)
Γυναίκες	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Βασικά χαρακτηριστικά ζευγαριού, N (%) ή Διάμεσος (Q1, Q3)</b>			

Σε γάμο με σύντροφο που συμμετέχει στη μελέτη	1.552 (98)	1.543 (97)	1.540 (98)
Έτη συμβίωσης με σύντροφο που συμμετέχει στη μελέτη	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Έτη που είναι γνωστή η οροασύμβατη κατάσταση	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

Στον Πίνακα 9 εμφανίζεται η επίπτωση της HIV ορομετατροπής. Το ποσοστό της HIV-1 ορομετατροπής στους άνδρες ήταν 0,24/100 ανθρωπο-έτη έκθεσης στο emtricitabine/tenofovir disoproxil και το ποσοστό της HIV-1 ορομετατροπής στις γυναίκες ήταν 0,95/100 ανθρωπο-έτη έκθεσης στο emtricitabine/tenofovir disoproxil. Η αποτελεσματικότητα ήταν στενά συνυφασμένη με τη συμμόρφωση στην αγωγή, όπως αξιολογήθηκε από την ανίχνευση των επιπέδων φαρμάκου στο πλάσμα ή ενδοκυτταρικά και ήταν υψηλότερη στους συμμετέχοντες της υπομελέτης που έλαβαν ενεργή συμβουλευτική σε θέματα συμμόρφωσης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 10.

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

	<b>Εικονικό φάρμακο</b>	<b>Tenofovir disoproxil 245 mg</b>	<b>Emtricitabine/tenofovir disoproxil</b>
Ορομετατροπές / N <sup>α</sup>	52 / 1.578	17 / 1.579	13 / 1.576
Επίπτωση ανά 100 ανθρωπο-έτη (CI 95%)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Μείωση Σχετικού Κινδύνου (CI 95%)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

<sup>α</sup> Μείωση του σχετικού κινδύνου υπολογιζόμενη για την κοόρτη mITT βάσει της εμφάνισης ορομετατροπής (μετά την έναρξη της μελέτης). Πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις για τις ομάδες της μελέτης που λαμβάνουν ενεργό φάρμακο έναντι εικονικού φαρμάκου.

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

Ποσοτικοποίηση στο φάρμακο της μελέτης	Αριθμός ατόμων στα οποία ανιχνεύθηκε tenofovir /Σύνολο δειγμάτων (%)		Εκτιμώμενος κίνδυνος για προστασία από HIV-1: ανίχνευση έναντι μη ανίχνευσης tenofovir	
	Ασθενής	Κοόρτη	Μείωση του Σχετικού Κινδύνου (CI 95%)	Τιμή p
Ομάδα FTC/tenofovir disoproxil <sup>α</sup>	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Ομάδα tenofovir disoproxil <sup>α</sup>	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Υπομελέτη συμμόρφωσης	Συμμετέχοντες στην υπομελέτη συμμόρφωσης <sup>β</sup>		Μείωση του σχετικού κινδύνου (CI 95%)	Τιμή p
	Εικονικό φάρμακο	Tenofovir disoproxil 245 mg + tenofovir disoproxil		
Ορομετατροπές / N <sup>β</sup>	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

<sup>α</sup> «Ασθενής» = εμφάνισε HIV ορομετατροπή, «Κοόρτη» = 100 συμμετέχοντες που επιλέχθηκαν τυχαία από καθεμία από τις ομάδες tenofovir disoproxil 245 mg και emtricitabine/tenofovir disoproxil. Αξιολογήθηκαν μόνο δείγματα ασθενών ή κοόρτης από συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν για τη

λήψη tenofovir disoproxil 245 mg ή emtricitabine/tenofovir disoproxil για ανιχνεύσιμα επίπεδα tenofovir στο πλάσμα.

<sup>β</sup> Οι συμμετέχοντες στην υπομελέτη τελούσαν υπό ενεργή παρακολούθηση της συμμόρφωσης στην αγωγή, π.χ. απρόσμενες επισκέψεις στο σπίτι και καταμετρήσεις χαπιών, καθώς και συμβουλευτική για τη βελτίωση της συμμόρφωσης στο φάρμακο της μελέτης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του emtricitabine/tenofovir disoproxil σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### *Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης στον παιδιατρικό πληθυσμό*

Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες με το emtricitabine/tenofovir disoproxil στον παιδιατρικό πληθυσμό με HIV-1 λοίμωξη.

Η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του emtricitabine/tenofovir disoproxil τεκμηριώθηκε από μελέτες που διενεργήθηκαν με το emtricitabine και το tenofovir disoproxil όταν χορηγούνται ως μεμονωμένοι παράγοντες.

#### *Μελέτες με emtricitabine*

Σε βρέφη και παιδιά ηλικίας άνω των 4 μηνών, η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν emtricitabine πέτυχαν ή διατήρησαν πλήρη καταστολή του HIV-1 RNA στο πλάσμα για 48 εβδομάδες (89% πέτυχαν  $\leq 400$  αντίγραφα/ml και 77% πέτυχαν  $\leq 50$  αντίγραφα/ml).

#### *Μελέτες με tenofovir disoproxil*

Στη μελέτη GS-US-104-0321, 87 ασθενείς, ηλικίας 12 έως < 18 ετών, που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV-1 και είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil (n = 45) ή εικονικό φάρμακο (n = 42) σε συνδυασμό με μια βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBR) για 48 εβδομάδες. Λόγω των περιορισμών της μελέτης, δεν καταδείχτηκε όφελος του tenofovir disoproxil σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με βάση τα επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα την εβδομάδα 24. Ωστόσο, αναμένεται όφελος για τον εφηβικό πληθυσμό βάσει της παρέκτασης των δεδομένων ενηλίκων και των συγκριτικών δεδομένων φαρμακοκινητικής (βλ. παράγραφο 5.2).

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

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

Έχουν αναφερθεί μειώσεις της ΟΠ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tenofovir disoproxil ή σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη, η μέση βαθμολογία Z της ΟΠ οσφυϊκής μοίρας ήταν -1,034 και -0,498, και η μέση βαθμολογία Z της ΟΠ ολόκληρου του σώματος ήταν -0,471 και -0,386, αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης. Η μέση μεταβολή την εβδομάδα 48 (τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης) ήταν 0,032 και 0,087 στη βαθμολογία Z της ΟΠ οσφυϊκής μοίρας και -0,184 και -0,027 στη βαθμολογία Z της ΟΠ ολόκληρου του σώματος για τις ομάδες tenofovir disoproxil και σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης, αντίστοιχα. Ο μέσος ρυθμός αύξησης οστών της οσφυϊκής μοίρας την εβδομάδα 48 ήταν παρόμοιος μεταξύ της θεραπευτικής ομάδας tenofovir disoproxil και της θεραπευτικής ομάδας σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης. Η αύξηση οστών ολόκληρου του σώματος ήταν μικρότερη στη θεραπευτική ομάδα tenofovir disoproxil σε σύγκριση με τη θεραπευτική ομάδα σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης. Ένας ασθενής που έλαβε θεραπεία tenofovir disoproxil και κανένας ασθενής που έλαβε θεραπεία σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης δεν παρουσίασε σημαντική (> 4%) απώλεια ΟΠ οσφυϊκής μοίρας την εβδομάδα 48. Οι βαθμολογίες Z της ΟΠ μειώθηκαν κατά -0,012 για την οσφυϊκή μοίρα και κατά -0,338 για ολόκληρο το σώμα στους 64 ασθενείς που έλαβαν tenofovir disoproxil για 96 εβδομάδες. Οι βαθμολογίες Z της ΟΠ δεν προσαρμόστηκαν κατά ύψος και βάρος.

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

#### *Προφύλαξη πριν από την έκθεση στον παιδιατρικό πληθυσμό*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του emtricitabine/tenofovir disoproxil για την προφύλαξη πριν από την έκθεση σε εφήβους που συμμορφώνονται με το ημερήσιο πρόγραμμα δόσεων αναμένονται να είναι παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων στο ίδιο επίπεδο συμμόρφωσης. Οι πιθανές επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά από τη μακροχρόνια χρήση του emtricitabine/tenofovir disoproxil για την προφύλαξη πριν από την έκθεση σε εφήβους είναι αβέβαιες (βλ. παράγραφο 4.4).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η βιοϊσοδυναμία ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου emtricitabine/tenofovir disoproxil phosphate με ένα σκληρό καψάκιο emtricitabine 200 mg και ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο tenofovir disoproxil 245 mg απεδείχθη μετά από χορήγηση μονήρους δόσης σε νηστικούς υγιείς εθελοντές. Μετά την από του στόματος χορήγηση του emtricitabine/tenofovir disoproxil σε υγιή άτομα, η emtricitabine και το tenofovir disoproxil απορροφώνται ταχέως και το tenofovir disoproxil μετατρέπεται σε tenofovir. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις των emtricitabine και tenofovir στον ορό παρατηρούνται εντός 0,5 έως 3,0 ωρών μετά από τη χορήγηση της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Η χορήγηση του emtricitabine/tenofovir disoproxil μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή με ελαφρύ γεύμα είχε ως αποτέλεσμα 45λεπτη περίπου καθυστέρηση της επίτευξης μέγιστης συγκέντρωσης tenofovir και την αύξηση των AUC και  $C_{max}$  του tenofovir κατά περίπου 35% και 15%, αντίστοιχα, όταν αυτό χορηγήθηκε μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, σε σύγκριση με τη χορήγησή του σε κατάσταση νηστείας. Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η απορρόφηση του tenofovir, συνιστάται το emtricitabine/tenofovir disoproxil να λαμβάνεται κατά προτίμηση μαζί με τροφή.

### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ο όγκος κατανομής της emtricitabine και του tenofovir σε σταθεροποιημένη κατάσταση υπολογίστηκε περίπου στα 1,4 l/kg και 800 ml/kg, αντίστοιχα. Μετά την από του στόματος χορήγηση emtricitabine ή tenofovir disoproxil το tenofovir κατανέμεται σε όλο το σώμα. Η *in vitro* σύνδεση της emtricitabine με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν < 4% και ανεξάρτητη της συγκέντρωσης άνω του εύρους 0,02- έως 200 μg/ml. Η *in vitro* σύνδεση του tenofovir με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν < 0,7 και 7,2%, αντιστοίχως, σε εύρος



συγκεντρώσεων του tenofovir από 0,01 έως 25 µg/ml.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της emtricitabine είναι περιορισμένος. Ο βιομετασχηματισμός της emtricitabine 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 σχηματίσει το 2'-O-γλυκουρονίδιο (περίπου το 4% της δόσης). Σε μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι ούτε το tenofovir disoproxil ούτε το tenofovir αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Ούτε η emtricitabine ούτε το tenofovir ανέστειλε *in vitro* το μεταβολισμό φαρμάκων που επιτελείται από όλες τις μείζονες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450, οι οποίες συμμετέχουν στον βιομετασχηματισμό των φαρμάκων. Επίσης, η emtricitabine δεν αναστέλλει την ουριδινο-5'-διφωσφογλυκουρονυλική μεταφοράση, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη γλυκουρονιδίωση.

### Αποβολή

Η emtricitabine απεκκρίνεται πρωταρχικά μέσω των νεφρών με πλήρη ανάκτηση της δόσης από τα ούρα (περίπου το 86%) και στα κόπρανα (περίπου το 14%). Το 13% της δόσης της emtricitabine ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος της συστηματικής κάθαρσης της emtricitabine ήταν 307 ml/min. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της emtricitabine ήταν περίπου 10 ώρες.

Το tenofovir απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών μέσω διήθησης και 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 του tenofovir ήταν περίπου 307 ml/min. Η νεφρική κάθαρση έχει υπολογισθεί περίπου στα 210 ml/min, που είναι πέραν του ρυθμού πειραματικής διήθησης. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργός σωληναριακή απέκκριση συνιστά σημαντικό μέρος της απέκκρισης του tenofovir. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή του tenofovir ήταν περίπου 12 έως 18 ώρες.

### Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με emtricitabine ή tenofovir (χορηγούμενου ως tenofovir disoproxil) σε ηλικιωμένους (ηλικίας πάνω από 65).

### Φύλο

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine και του tenofovir είναι παρόμοια σε άνδρες και σε γυναίκες ασθενείς.

### Εθνικότητα

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στη φαρμακοκινητική όσον αφορά την εθνικότητα για την emtricitabine. Δεν έχουν μελετηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του tenofovir (χορηγούμενου ως tenofovir disoproxil) συγκεκριμένα σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με το emtricitabine/tenofovir disoproxil σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω από 18 ετών). Αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική σταθερής συγκέντρωσης του tenofovir στο πλάσμα (steady-state) σε 8 εφήβους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) με σωματικό βάρος  $\geq 35$  kg, καθώς και σε 23 παιδιά με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 2 έως < 12 ετών. Η έκθεση στο tenofovir που επιτεύχθηκε σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς που ελάμβαναν από του στόματος ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg ή tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg σωματικού βάρους έως μέγιστη δόση 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση σε ενήλικες που ελάμβαναν ημερήσιες δόσεις tenofovir disoproxil 245 mg. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με tenofovir disoproxil σε παιδιά κάτω των 2 ετών. Γενικά η

φαρμακοκινητική της emtricitabine σε βρέφη, παιδιά και εφήβους (ηλικίας από 4 μηνών έως 18 ετών) είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων.

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine και του tenofovir (χορηγούμενου ως tenofovir disoproxil) αναμένεται να είναι παρόμοια σε προσβεβλημένους και μη προσβεβλημένους από HIV-1 εφήβους, βάσει της παρόμοιας έκθεσης της emtricitabine και του tenofovir σε προσβεβλημένους από HIV-1 εφήβους και ενήλικες και την παρόμοια έκθεση της emtricitabine και του tenofovir σε προσβεβλημένους και μη προσβεβλημένους από HIV-1 ενήλικες.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για την emtricitabine και το tenofovir μετά από συγχορήγηση των μεμονωμένων σκευασμάτων ή ως emtricitabine/tenofovir disoproxil, δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι προσδιορίστηκαν κυρίως μετά τη χορήγηση μιας δόσης emtricitabine 200 mg ή tenofovir disoproxil 245 mg σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη και με διάφορο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας προσδιορίστηκε κατά την ένταξη σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) (φυσιολογική νεφρική λειτουργία όταν CrCl > 80 ml/min, ήπια με CrCl = 50-79 ml/min, μέτρια με CrCl = 30-49 ml/min και σοβαρή με CrCl = 10-29 ml/min).

Η μέση έκθεση στην emtricitabine (%CV) αυξήθηκε από 12 (25%) μg•h/ml σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 20 (6%) μg•h/ml, 25 (23%) μg•h/ml και 34 (6%) μg•h/ml, σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα. Η μέση έκθεση σε tenofovir (%CV) αυξήθηκε από 2.185 (12%) ng•h/ml σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 3.064 (30%) ng•h/ml, 6.009 (42%) ng•h/ml και 15.985 (45%) ng•h/ml, σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα.

Η αύξηση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος του emtricitabine/tenofovir disoproxil σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος και χαμηλότερα επίπεδα C<sub>min</sub> σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTS) που χρειάζονται αιμοκάθαρση, μεταξύ των συνεδριών η έκθεση στο φάρμακο αυξήθηκε σημαντικά εντός 72 ωρών φτάνοντας τα 53 (19%) μg•h/ml emtricitabine και εντός 48 ωρών φτάνοντας τα 42.857 (29%) ng•h/ml tenofovir.

Μία μικρή κλινική μελέτη διενεργήθηκε για την εκτίμηση της ασφάλειας, της αντιϊκής δραστηριότητας και της φαρμακοκινητικής του tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με την emtricitabine σε ασθενείς με HIV λοίμωξη με νεφρική δυσλειτουργία. Μία υποομάδα ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 50 και 60 ml/min κατά την ένταξη, οι οποίοι ελάμβαναν εφάπαξ δόση ημερησίως, είχαν 2-4 φορές μεγαλύτερη έκθεση στο tenofovir και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η φαρμακοκινητική του emtricitabine και του tenofovir (χορηγούμενου ως tenofovir disoproxil) σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για συστάσεις δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του emtricitabine/tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

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

Σε ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, χορηγήθηκε εφ' άπαξ δόση 245 mg tenofovir disoproxil σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Η φαρμακοκινητική του tenofovir δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία,

υποδεικνύοντας ότι στα άτομα αυτά δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Οι μέσες τιμές (%CV)  $C_{max}$  και  $AUC_{0-\infty}$  του tenofovir ήταν 223 (34,8%) ng/ml και 2.050 (50,8%) ng•h/ml αντίστοιχα, σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%) ng/ml και 2.310 (43,5%) ng•h/ml σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%) ng/ml και 2.740 (44,0%) ng•h/ml σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Emtricitabine

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την emtricitabine 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.

#### Tenofovir disoproxil

Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σχετικά με το tenofovir disoproxil δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις 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 μια ελάττωση στη συγκέντρωση φωσφόρου ορού. Η οστική τοξικότητα διαγνώστηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της 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 τους πιθήκους έδειξαν φαρμακοεξαρτώμενη ελάττωση 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 στο τεστ Ames και ήπια θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία UDS σε πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού οστών ποντικού.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς έδειξαν μόνο χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου σε υπερβολικά υψηλή δόση σε ποντικούς. Αυτοί οι όγκοι δεν φαίνεται να σχετίζονται με ανθρώπους.

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, το tenofovir disoproxil μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

#### Συνδυασμός emtricitabine και tenofovir disoproxil

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 ξεχωριστά συστατικά.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Τάλκης  
Υδροφοβο κολλοειδές πυρίτιο  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με υμένιο

Πολυβινύλαλκοόλη  
Διοξείδιο του τιτανίου  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τάλκης  
Indigo carmine aluminum lake (E132)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατευτεί από την υγρασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο και κάλυμμα επαγωγής θερμότητας (με φύλλο αλουμινίου), που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος (σε ένα περιέκτη HDPE).

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες:

Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

Ανοίξτε τις φιάλες πιέζοντας το πάμα ασφαλείας προς τα κάτω και γυρίζοντάς το αντίστροφα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1148/001  
EU/1/16/1148/002

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Νοεμβρίου 2016  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιουλίου 2021

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΤΕΣ) 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(ΤΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

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

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 032266  
Ρουμανία

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

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

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

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs 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/ΕΚ 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 (ΚΑΚ) 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 Zentiva σε ενήλικες και εφήβους για PrEP θα είναι εφοδιασμένοι με ένα εκπαιδευτικό πακέτο γιατρού που θα περιέχει την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και ένα κατάλληλο εκπαιδευτικό φυλλάδιο, όπως περιγράφεται λεπτομερώς παρακάτω:

- Εκπαιδευτικό φυλλάδιο PrEP για τους συνταγογραφούντες γιατρούς με τίτλο «Σημαντική πληροφορία ασφαλείας για τους συνταγογραφούντες γιατρούς σχετικά με το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για την Ένδειξη Προφύλαξης πριν την Έκθεση (PreP)»

- Λίστα ελέγχου PrEP για τους συνταγογραφούντες γιατρούς
- Εκπαιδευτικό φυλλάδιο PrEP για το άτομο που βρίσκεται σε κίνδυνο με τίτλο «Σημαντική πληροφορία σχετικά με το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)»
- Κάρτα υπενθύμισης PrEP

#### **Εκπαιδευτικό φυλλάδιο PrEP για τους συνταγογραφούντες γιατρούς:**

- Υπενθύμιση για τη βασική πληροφορία ασφαλείας σχετικά με την χρήση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva σε PrEP σε ενήλικες και εφήβους
- Υπενθύμιση των παραγόντων που βοηθούν στον προσδιορισμό των ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να μολυνθούν από τον HIV-1
- Υπενθύμιση σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής στο φάρμακο για τον HIV-1 σε μη διαγνωσμένα άτομα με HIV-1 λοίμωξη
- Παρέχει πληροφορίες ασφαλείας για τη συμμόρφωση, την εξέταση HIV, την κατάσταση των νεφρών, των οστών και του HBV.

#### **Λίστα ελέγχου PrEP για συνταγογραφούντες γιατρούς:**

- Υπενθυμίσεις για αξιολογήσεις/παροχή συμβουλών στην αρχική επίσκεψη και την παρακολούθηση.

#### **Εκπαιδευτικό φυλλάδιο PrEP για το άτομο που κινδυνεύει (να παρέχεται από τον πάροχο υγείας [ΠΥ]):**

- Υπενθυμίσεις σχετικά με το τι θα πρέπει να γνωρίζει το άτομο, τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια λήψης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV
- Υπενθύμιση για τη σπουδαιότητα της αυστηρής συμμόρφωσης με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα
- Παρέχει πληροφορίες για τον τρόπο λήψης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
- Παρέχει πληροφορίες για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Παρέχει πληροφορίες για τον τρόπο φύλαξης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

#### **Κάρτα υπενθύμισης PrEP για το άτομο που κινδυνεύει (να παρέχεται από ΠΥ):**

- Υπενθυμίσεις για συμμόρφωση με το δοσολογικό πρόγραμμα
- Υπενθύμιση για παρακολούθηση των προγραμματισμένων κλινικών επισκέψεων.



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

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

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

Εξωτερικό κουτί / ετικέτα φιάλης

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg emtricitabine και 245 mg tenofovir disoproxil (ισοδυναμεί με 291,5 mg tenofovir disoproxil phosphate ή 136 mg tenofovir).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη 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

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μετά το πρώτο άνοιγμα να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

**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**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Τσεχική Δημοκρατία

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

EU/1/16/1148/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1148/002 90 (3 x 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

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

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.  
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

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

PC [Εξωτερική συσκευασία μόνο]  
SN [Εξωτερική συσκευασία μόνο]  
NN [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

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

**Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva περιέχει δύο δραστικές ουσίες**, την emtricitabine και το tenofovir disoproxil. Και οι δύο ουσίες είναι αντιρετροϊκά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Η emtricitabine είναι νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης και το tenofovir είναι νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης. Εν τούτοις και τα δύο είναι ευρέως γνωστά ως NRTIs και λειτουργούν παρεμβαίνοντας στη φυσιολογική λειτουργία ενός ενζύμου (ανάστροφη μεταγραφάση) το οποίο είναι ουσιώδες για την αναπαραγωγή του ιού.

- **Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον Ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1), σε ενήλικες.**
- **Χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία του ιού HIV σε εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, με βάρος 35 κιλά τουλάχιστον** και οι οποίοι έχουν ήδη λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα για τον HIV, τα οποία δεν είναι πλέον αποτελεσματικά ή έχουν προκαλέσει παρενέργειες.
  - Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.
  - Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να χορηγηθεί αντί της emtricitabine και του tenofovir disoproxil λαμβανομένων ξεχωριστά στις ίδιες δόσεις.

**Το φάρμακο αυτό δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη.** Ενώ λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, μπορεί να αναπτύσσετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που συσχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

- **Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva χρησιμοποιείται επίσης για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον ιό της HIV-1 λοίμωξης σε ενήλικες και σε εφήβους ηλικίας 12 ετών έως κάτω των 18 ετών, με βάρος τουλάχιστον 35 κιλά**, όταν λαμβάνεται καθημερινά μαζί με πρακτικές για ασφαλέστερο σεξ:  
Βλ. παράγραφο 2 για έναν κατάλογο των μέτρων προφύλαξης έναντι της HIV λοίμωξης.

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

**Μην πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για την αντιμετώπιση του HIV ή για να μειώσετε τον κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό HIV, εάν είστε αλλεργικός στην emtricitabine, στο tenofovir, στο tenofovir disoproxil, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).**

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

**Πριν πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για να μειώσετε τον κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό HIV:**

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προσβολής από τον HIV μόνο **πριν** μολυνθείτε.

- **Πρέπει να είστε HIV αρνητικοί προτού ξεκινήσετε να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για να μειώσετε τον κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό HIV.** Πρέπει να υποβληθείτε σε εξετάσεις για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχετε ήδη HIV λοίμωξη. Μην πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για να μειώσετε τον κίνδυνο που διατρέχετε εκτός αν έχει επιβεβαιωθεί ότι είστε HIV αρνητικοί. Τα άτομα που έχουν HIV πρέπει να λαμβάνουν το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.
- **Πολλές εξετάσεις για HIV μπορεί να μην εντοπίσουν μια πρόσφατη λοίμωξη.** Αν εκδηλώσετε μια ασθένεια που θυμίζει γρίπη, θα μπορούσε να σημαίνει ότι έχετε μολυνθεί πρόσφατα από τον ιό HIV.  
Τα παρακάτω αποτελούν σημεία μόλυνσης από τον ιό HIV:
  - κούραση
  - πυρετός
  - πόνοι στις αρθρώσεις ή στους μύες
  - πονοκέφαλος
  - εμετός ή διάρροια
  - εξάνθημα
  - νυχτερινές εφιδρώσεις
  - διογκωμένοι λεμφαδένες στον λαιμό ή τη βουβωνική χώρα

**Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εκδηλώσετε ασθένεια που θυμίζει γρίπη** – είτε τον μήνα προτού αρχίσετε να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ή οποιαδήποτε στιγμή ενώ λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Ενώ λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για να μειώσετε τον κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό HIV:**

- Να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva καθημερινά **για να μειώσετε τον κίνδυνο που διατρέχετε και όχι μόνο όταν νομίζετε ότι εκτεθήκατε σε κίνδυνο εμφάνισης HIV λοίμωξης.** Μην παραλείπετε καμία δόση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και μην σταματάτε να το παίρνετε. Η παράλειψη δόσεων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μόλυνσης από HIV λοίμωξη.
- Να εξετάζετε τακτικά για HIV.
- Αν νομίζετε ότι μολυνθήκατε από τον HIV, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ενδέχεται να σας υποβάλει σε περισσότερες εξετάσεις για να διασφαλίσει ότι εξακολουθείτε να είστε HIV αρνητικοί.

- **Η λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva απλά και μόνο ενδέχεται να μην σας προστατεύσει από τη μόλυνση από τον ιό HIV.**
  - Χρησιμοποιείτε πάντα πρακτικές ασφαλέστερου σεξ. Χρησιμοποιείτε προφυλακτικά για να μειώσετε την επαφή με σπέρμα, κοιλικά υγρά ή αίμα.
  - Μη μοιράζεστε προσωπικά αντικείμενα που μπορεί να έχουν αίμα ή σωματικά υγρά πάνω τους, όπως οδοντόβουρτσες και λεπίδες ξυραφιού.
  - Μη μοιράζεστε ή επαναχρησιμοποιείτε βελόνες ή άλλο εξοπλισμό χορήγησης ενέσεων ή ναρκωτικών.
  - Να εξετάξετε για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, όπως σύφιλη και γονόρροια. Αυτές οι λοιμώξεις καθιστούν ευκολότερη τη μετάδοση του ιού HIV.

Ρωτήστε τον γιατρό σας αν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο πρόληψης της μόλυνσης από τον ιό HIV ή της μετάδοσης του HIV σε άλλους ανθρώπους.

### **Ενώσω παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για την αντιμετώπιση του HIV ή για να μειώσετε τον κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό του HIV:**

- **Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 σωστή λειτουργία των νεφρών σας. Ενημερώστε το γιατρό σας αν είχατε στο παρελθόν κάποια νεφρική πάθηση ή αν οι εξετάσεις σας έδειξαν ότι έχετε νεφρικά προβλήματα. Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν θα πρέπει να χορηγείται σε εφήβους με υπάρχοντα νεφρικά προβλήματα. Εάν έχετε νεφρικά πρόβλήματα, ο γιατρός σας είναι πιθανό να σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ή εάν έχετε ήδη μολυνθεί από τον HIV, να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva λιγότερο συχνά. Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν συνιστάται εάν έχετε σοβαρή ασθένεια στους νεφρούς ή εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση.
- **Προβλήματα οστών** (που εκδηλώνονται ως επίμονος ή επιδεινούμενος πόνος στα οστά και καταλήγουν μερικές φορές σε κατάγματα) μπορεί να εμφανιστούν εξαιτίας της βλάβης στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στα οστά ή κατάγματα.

Το tenofovir disoproxil μπορεί επίσης να προκαλέσει απώλεια οστικής πυκνότητας. Η πιο έντονη απώλεια οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες όταν οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τον HIV με tenofovir disoproxil σε συνδυασμό με ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης.

Συνολικά, οι επιδράσεις του tenofovir disoproxil στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι βέβαιες.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν γνωρίζετε ότι πάσχετε από οστεοπόρωση. Οι ασθενείς με οστεοπόρωση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για κατάγματα.

- **Συζητήστε με το γιατρό σας, αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με HIV λοίμωξη οι οποίοι πάσχουν και από ηπατική νόσο (συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C), οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν έχετε ηπατίτιδα Β 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 Β (HBV)** προτού αρχίσετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Αν πάσχετε από HBV λοίμωξη, υπάρχει σοβαρός κίνδυνος ηπατικών προβλημάτων όταν σταματήσετε να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, είτε έχετε μολυνθεί και από τον ιό HIV, είτε όχι. Είναι σημαντικό να μην σταματήσετε να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva χωρίς να έχετε μιλήσει στον γιατρό σας: βλ. παράγραφο 3, Μην σταματήσετε να λαμβάνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
- **Μιλήστε με το γιατρό σας αν είστε άνω των 65 ετών.** Ο συνδυασμός emtricitabine και



tenofovir disoproxil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**

**Μην παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, αν παίρνετε ήδη άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν τα συστατικά του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine και tenofovir disoproxil) ή οποιαδήποτε άλλα αντικά φάρμακα που περιέχουν tenofovir alafenamide, λαμβουδίνη ή adefovir dipiroxil.**

**Η λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μαζί με άλλα φάρμακα που μπορούν να βλάψουν τους νεφρούς σας:** είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας αν τυχόν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, στα οποία περιλαμβάνονται

- οι αμινογλυκοσίδες (για βακτηριακή λοίμωξη)
- η αμφοτερικίνη Β (για μυκητιασική λοίμωξη)
- η φουσκενέτη (για ιογενή λοίμωξη)
- η γκανσικλοβίρη (για ιώσεις)
- η πενταμιδίνη (για ιογενή λοίμωξη)
- η βανκομυκίνη (για βακτηριακή λοίμωξη)
- η ιντερλευκίνη-2 (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- το cidofovir (για ιογενή λοίμωξη)
- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, για την ανακούφιση πόνων των οστών ή μυϊκών πόνων)

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

**Είναι επίσης σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας** εάν λαμβάνετε ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ή sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C.

**Η λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μαζί με άλλα φάρμακα που περιέχουν διδανοσίνη (για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης):** Η λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 το θάνατο, έχουν σπανίως αναφερθεί όταν συγχωρηγούνται φάρμακα που περιέχουν tenofovir disoproxil και διδανοσίνη. Ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή, εάν θα σας χορηγήσει αγωγή με συνδυασμούς tenofovir και διδανοσίνης.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν 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 Zentiva με τροφή και ποτό**

Όποτε είναι εφικτό, το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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.

Εάν έχετε λάβει το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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

υπερείχε του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

- **Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.** Αυτό απαιτείται διότι οι δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.
- Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.
- Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν νιώσετε ζάλη κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, **μην οδηγείτε** και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

#### **Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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

- **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 Zentiva για την αντιμετώπιση του HIV είναι:**

- **Ενήλικες:** ένα δισκίο την ημέρα, όποτε είναι εφικτό με τροφή.
- **Έφηβοι ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, με βάρος 35 κιλά τουλάχιστον:** ένα δισκίο την ημέρα, όποτε είναι εφικτό με τροφή.

#### **Η συνιστώμενη δόση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV είναι:**

- **Ενήλικες:** ένα δισκίο την ημέρα, όποτε είναι εφικτό με τροφή.
- **Έφηβοι ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, με βάρος τουλάχιστον 35 κιλά:** ένα δισκίο την ημέρα, όποτε είναι εφικτό με τροφή.

Εάν έχετε δυσκολία στην κατάποση, μπορείτε να θρυμματίσετε το δισκίο με την άκρη ενός κουταλιού. Κατόπιν αναμιξτε 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 την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην αγωγή. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού σας.
- Αν λαμβάνετε αγωγή για αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Ανατρέξτε στα Φύλλα Οδηγιών Χρήσης για τον ασθενή των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων, για οδηγίες σχετικά με το πώς να λαμβάνετε αυτά τα φάρμακα.
- Αν παίρνετε Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για να μειώσετε τον κίνδυνο μόλυνσης από τον HIV, να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva κάθε μέρα και όχι μόνο όταν νομίζετε ότι εκτεθήκατε σε κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό HIV.

Ρωτήστε τον γιατρό σας αν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο πρόληψης της μόλυνσης από τον ιό HIV ή της μετάδοσης του HIV σε άλλους ανθρώπους.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva από την κανονική**  
Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva από τη συνιστώμενη, συμβουλευτείτε το γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**

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

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 12 ωρών** από την ώρα που θα παίρνατε κανονικά το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, πάρτε κατά προτίμηση το δισκίο 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 Zentiva, ξεχάστε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση, κατά προτίμηση με φαγητό, τη συνηθισμένη ώρα.

**Αν κάνετε εμετό μέσα σε μία ώρα από τη λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva,** πάρτε ένα άλλο δισκίο. Δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο, αν κάνετε εμετό αφού έχει περάσει μία ώρα από τη λήψη του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

#### **Μην σταματάτε να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**

- Εάν παίρνετε Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για την αντιμετώπιση HIV λοίμωξης, η διακοπή της λήψης των δισκίων μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητας της αντι-HIV αγωγής που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.
- Εάν παίρνετε Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva για να μειώσετε τον κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό του HIV, μην σταματάτε να παίρνετε το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και μην παραλείπετε καμία δόση. Η διακοπή της χρήσης του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ή η παράλειψη δόσεων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο να προσβληθείτε από HIV λοίμωξη.

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

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

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν 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 θανατηφόρος ανεπιθύμητη ενέργεια. Η γαλακτική οξέωση εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες, ιδίως αν είναι υπέρβαρες και σε άτομα με ηπατική νόσο. Τα παρακάτω μπορεί να είναι σημεία γαλακτικής οξέωσης:
  - βαθεία και ταχεία αναπνοή
  - υπνηλία
  - αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)

- κοιλιακός πόνος

**Αν νομίζετε ότι πάσχετε από γαλακτική οξέωση, ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.**

- **Τυχόν 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 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 συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως:
  - μυϊκή αδυναμία
  - αδυναμία που ξεκινά στα χέρια και τα 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, κεφαλαλγία
- εξάνθημα
- αίσθημα αδυναμίας

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα κινάσης 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 εξοίδηση του δέρματος) που μπορεί να είναι αλλεργικές αντιδράσεις, κνησμός, μεταβολές στο χρώμα του δέρματος συμπεριλαμβανομένης της μελάγχρωσης του δέρματος κατά πλάκες
- άλλες αλλεργικές αντιδράσεις, π.χ. δύσπνοια, οίδημα 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
- οίδημα προσώπου, χειλέων, γλώσσας ή λαιμού
- αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα)
- μυϊκή βλάβη, μυϊκός πόνος ή μυϊκή 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
- αλλαγές στα ούρα

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

- Γαλακτική οξέωση (βλ. *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*)
- λιπώδες ήπαρ
- κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, κνησμός ή πόνος στην κοιλιά λόγω φλεγμονής του ήπατος
- φλεγμονή του νεφρού, συχνοουρία και αίσθημα δίψας, νεφρική ανεπάρκεια, βλάβη στα νεφρικά σωληνάκια
- 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 συσχετίζεται 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 το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 αλκοόλ, 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, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

#### **Άλλες επιδράσεις σε παιδιά**

- Τα παιδιά που έλαβαν emtricitabine παρουσίασαν πολύ συχνά αλλαγές στο χρώμα του δέρματος όπως
  - σκούρες κηλίδες στο δέρμα
- Τα παιδιά παρουσίασαν συχνά χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
  - αυτό μπορεί να προκαλέσει στο παιδί κόπωση ή δύσπνοια

**Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό σας.**

#### **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 Zentiva

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 φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μετά το πρώτο άνοιγμα να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το 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 Zentiva

- **Οι δραστικές ουσίες είναι** η emtricitabine και το tenofovir disoproxil phosphate. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg emtricitabine και 245 mg tenofovir disoproxil (ισοδυναμεί με 291,5 mg tenofovir disoproxil phosphate ή 136 mg tenofovir).
- **Τα άλλα συστατικά είναι :**  
Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, τάλκης, υδρόφοβο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο.  
Επικάλυψη με υμένιο: πολυβινύλαλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης indigo carmine aluminum lake (E132).

### Εμφάνιση του Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/ 245 mg είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, γαλάζιου χρώματος και σχήματος οβάλ-αμφίκυρτο χωρίς εγκοπή, διαστάσεων 19,35 x 9,75 mm.

Περιεχόμενα της συσκευασίας:

Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και κουτιά που περιέχουν 3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Ανοίγετε τις φιάλες πιέζοντας το πόμα ασφαλείας προς τα κάτω και γυρίζοντάς το αντίστροφα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού.

Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος η οποία πρέπει να διατηρείται μέσα στη φιάλη για να βοηθά στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό περιέκτη και δεν πρέπει να καταπίνεται.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Τσεχική Δημοκρατία

**Παρασκευαστής:**

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 032266  
Ρουμανία

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

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

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

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