#

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ARGIODIN 200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

# ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνης και 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (ισοδύναμης με 300,6 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης ηλεκτρικής).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 96 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

# ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένo με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μπλε χρώματος και σχήμα καψακίου, χωρίς ενδείξεις στις πλευρές. Οι διαστάσεις του δισκίου είναι 19,3 mm x 8,8 mm ± 5%.

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

* 1. **Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το ARGIODIN είναι συνδυασμός σταθερής δόσης εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης ηλεκτρικής. Ενδείκνυται, ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή, για τη θεραπεία ενηλίκων ηλικίας 18 ετών και άνω που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV-1.

Η απόδειξη των θεραπευτικών επιδράσεων στην αντιρετροϊκή αγωγή της αγωγής συνδυασμού με εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη βασίζεται αποκλειστικά σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, (βλ. παράγραφο 5.1).

# Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη θεραπείας πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

Δοσολογία

*Ενήλικες:* Η συνιστώμενη δόση ARGIODIN είναι ένα δισκίο λαμβανόμενο από του στόματος, μία φορά ημερησίως. Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η απορρόφηση της τενοφοβίρης, συνιστάται το ARGIODIN να λαμβάνεται μαζί με τροφή. Ακόμη και ένα ελαφρύ γεύμα βελτιώνει την απορρόφηση της τενοφοβίρης από το δισκίο συνδυασμού (βλ. παράγραφο 5.2).

Όταν κρίνεται σκόπιμη η διακοπή της αγωγής με κάποιο από τα συστατικά του ARGIODIN ή όταν απαιτείται τροποποίηση των δόσεων, διατίθενται μεμονωμένα σκευάσματα της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Παρακαλώ, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα.

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του ARGIODIN εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το ARGIODIN μαζί με τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό του δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του ARGIODIN για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του ARGIODIN, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη του ARGIODIN, δεν χρειάζεται να πάρει άλλη δόση.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ηλικιωμένοι:* Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία βάσει των οποίων να προταθεί δόση για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Εν τούτοις, δεν πρέπει να απαιτείται προσαρμογή στη συνιστώμενη ημερήσια δόση για ενήλικες, εκτός εάν υπάρχουν ενδείξεις νεφρικής ανεπάρκειας.

*Νεφρική δυσλειτουργία:* Η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη απομακρύνονται με νεφρική απέκκριση και η έκθεση στην εμτρισιταβίνη και στην τενοφοβίρη αυξάνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min) και τα μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφάλειας δεν έχουν αξιολογηθεί για ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min). Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία η εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν θεωρείται ότι τα ενδεχόμενα οφέλη από την θεραπεία υπερσκελίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να χρειαστούν στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Αναπροσαρμογές του δοσολογικού μεσοδιαστήματος συνιστώνται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 ml/min. Αυτές οι αναπροσαρμογές της δόσης δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και η κλινική ανταπόκριση στην αγωγή πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min):* Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την εφάπαξ δόση εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης ημερησίως σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min):* Συνιστάται η χορήγηση εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης κάθε 48 ώρες, με βάση τη διαμόρφωση των φαρμακοκινητικών δεδομένων για την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη από τη χορήγηση μονήρους δόσης σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη με διαφορετικό βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

*Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και ασθενείς υπό αιμοκάθαρση:* Η εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν ενδείκνυται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και για ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιαπίδυση, καθ’ ότι με το δισκίο συνδυασμού δεν μπορούν να επιτευχθούν οι κατάλληλες μειώσεις στη δόση.

*Ηπατική δυσλειτουργία:* Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και της εμτρισιταβίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε αυτούς τους ασθενείς. Με βάση τον ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό της εμτρισιταβίνης και τη νεφρική οδό απομάκρυνσής της, δεν είναι πιθανή η ανάγκη αναπροσαρμογής της δόσης της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αν η εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη διακοπεί σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ένδειξη έξαρσης της ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

*Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία ARGIODIN πρέπει να λαμβάνονται από του στόματος, μία φορά ημερησίως μαζί με τροφή.

Αν οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσκολία στην κατάποση, το ARGIODIN μπορεί να διαλυθεί σε τουλάχιστον 100 ml ύδατος, χυμού πορτοκαλιού ή σταφυλιού και να ληφθεί αμέσως.

# Αντενδείξεις

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

# Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Το ARGIODIN δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη, τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ή άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμιβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Το ARGIODIN δεν πρέπει να συγχορηγείται με αδεφοβίρη διπιβοξίλη.

*Συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη:* Δεν συνιστάται. Η συγχορήγηση τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη, που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη διδανοσίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία. Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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. Μειωμένη δόση 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενης με θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν.

Αγωγή τριπλού συνδυασμού νουκλεοσιδίων

Έχουν υπάρξει αναφορές με υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης αντοχής σε πρώιμο στάδιο, όταν η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη συνδυάστηκε με λαμιβουδίνη και αβακαβίρη, όπως επίσης και με λαμιβουδίνη και διδανοσίνη ως θεραπευτικό σχήμα εφ’ άπαξ ημερησίως. Υπάρχει στενή ομοιότητα από πλευράς δομής μεταξύ λαμιβουδίνης και εμτρισιταβίνης ως επίσης και φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ομοιότητες μεταξύ αυτών των δύο φαρμάκων. Επομένως, μπορεί να παρατηρηθούν τα ίδια προβλήματα, αν ο συνδυασμός της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης χορηγηθεί με ένα τρίτο νουκλεοσιδικό ανάλογο.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή αγωγή 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.

Μετάδοση του HIV

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊική θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη 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 της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής με εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ως επίσης και η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης και φώσφορος ορού) μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, μετά από τρεις μήνες αγωγής και στη συνέχεια κάθε τρεις έως έξι μήνες σε ασθενείς χωρίς νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Σε ασθενείς με κίνδυνο για νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min), συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό αιμοκάθαρση:* Η νεφρική ασφάλεια με την εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη έχει μελετηθεί μόνο σε πολύ περιορισμένο βαθμό σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min). Αναπροσαρμογές του δοσολογικού μεσοδιαστήματος συνιστώνται για ασθενείς με 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε συνδυασμό με εμτρισιταβίνη κάθε 24 ώρες, είχαν 2-4 φορές μεγαλύτερη έκθεση στη τενοφοβίρη και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, απαιτείται μία προσεκτική εκτίμηση οφέλους-κινδύνου όταν ο συνδυασμός εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά. Επιπλέον, η κλινική ανταπόκριση στην αγωγή πρέπει να παρακολουθείται στενά σε ασθενείς που λαμβάνουν εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη για παρατεταμένο δοσολογικό μεσοδιάστημα. Η χρήση εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιαπίδυση, εφόσον με το δισκίο συνδυασμού δεν μπορούν να επιτευχθούν οι κατάλληλες μειώσεις στη δόση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ή η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε < 50 ml/min σε οποιονδήποτε ασθενή λαμβάνει εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, 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 επίσης να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min ή μείωση του φωσφόρου ορού σε < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Η διακοπή της θεραπείας με εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Η χρήση εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.5). Αν η ταυτόχρονη χορήγηση εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με νεφροτοξικές ουσίες είναι αναπόφευκτη, η νεφρική λειτουργία των ασθενών 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 οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και με παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν η εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη συγχορηγείται με ένα ΜΣΑΦ, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς.

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

Ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και με στελέχη που περιλαμβάνουν μεταλλάξεις

Η εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως αντιρετροϊκή θεραπεία με HIV-1 λοίμωξη και με στελέχη που περιλαμβάνουν την K65R μετάλλαξη (βλ*.* παράγραφο 5.1).

Επιδράσεις στα οστά

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

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην οστική πυκνότητα (ΟΠ) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα για τους ασθενείς με οστεοπόρωση οι οποίοι έχουν υψηλό κίνδυνο για κατάγματα.

Οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα) μπορεί να σχετίζονται με κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8). Επί υπόνοιας οστικών διαταραχών πρέπει να διενεργείται η κατάλληλη εξέταση.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C

Ασθενείς με 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).

Σε περίπτωση συγχορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλώ, ανατρέξτε επίσης στις σχετικές με τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα Περιλήψεις Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης όσον αφορά την αντιμετώπιση της χρόνιας HBV λοίμωξης δεν έχουν αποδειχθεί. Η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μεμονωμένα και σε συνδυασμό έχουν επιδείξει δράση κατά του ιού HBV σε φαρμακοδυναμικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Η έως τώρα περιορισμένη κλινική εμπειρία υποδεικνύει ότι η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη εμφανίζουν δράση κατά του ιού HBV όταν χρησιμοποιούνται ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή κατά της HIV λοίμωξης.

Η διακοπή της αγωγής με εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV που διακόπτουν την εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 B. 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 της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αποδειχθεί. Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και της εμτρισιταβίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης στους ασθενείς αυτούς. Με βάση τον ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό της εμτρισιταβίνης και τη νεφρική οδό απομάκρυνσής της, δεν είναι πιθανή η ανάγκη αναπροσαρμογής της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας 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.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής αγωγής μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων 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 του αίματος πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Έχει δειχθεί ότι τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα μπορεί να προκαλέσουν *in vivo* και *in vitro* μιτοχονδριακές βλάβες ποικίλου βαθμού. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία), μεταβολικές διαταραχές (υψηλά επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλά επίπεδα λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές είναι συνήθως παροδικές. Έχουν αναφερθεί κάποιες νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι επί του παρόντος γνωστό, αν οι νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Οποιοδήποτε παιδί, ακόμη και αν είναι HIV αρνητικό, που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα, πρέπει να παρακολουθείται εργαστηριακά και να διερευνάται πλήρως για πιθανή μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε περίπτωση εμφάνισης συναφών σημείων και συμπτωμάτων. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής αγωγής 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 και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*.

Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Aυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οι HIV οροθετικοί ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ενδέχεται να βιώσουν οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας, συσχετιζόμενες με το σύνδρομο επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο ακολουθεί την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και/ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση 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.

Ηλικιωμένοι

Η εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Το ARGIODIN περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Συνεπώς, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης του Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

# Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εφόσον ο συνδυασμός εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης περιέχει εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις έχουν αναγνωριστεί μεμονωμένα με αυτές τις ουσίες ενδέχεται να εμφανιστούν και με το συνδυασμό εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης κατά τη σταθεροποιημένη κατάσταση όταν η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι χαμηλό.

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

Λόγω ομοιοτήτων με την εμτρισιταβίνη, το ARGIODIN δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως το lamivudine (βλ. παράγραφο 4.4).

Ως σταθερός συνδυασμός, το ARGIODIN δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ενώσεις, εμτρισιταβίνη ή τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Το ARGIODIN δεν πρέπει να συγχορηγείται με adefovir dipivoxil.

*Διδανοσίνη:* Η συγχορήγηση της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1).

*Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό:* Εφόσον η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν τη νεφρική λειτουργία ή ανταγωνίζονται για την ενεργό σωληναριακή απέκκριση (π.χ. σιδοφοβίρη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της εμτρισιταβίνης, της τενοφοβίρης και/ή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η χρήση της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης πρέπει να αποφεύγεται με συγχορήγηση ή πρόσφατη χρήση νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, φοσκαρνέτη, γκανσικλοβίρη, πενταμιδίνη, βανκομυκίνη, σιδοφοβίρη ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και αναστολέων πρωτεασών και των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης παρατίθενται στον Πίνακα 1 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 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεμονωμένων συστατικών του ARGIODIN και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή** | **Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου****Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, Cmax, Cmin με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης, εφόσον είναι διαθέσιμα (μηχανισμός)** | **Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με (εμτρισιταβίνη 200 mg, τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg)** |
| ***ΑΝΤΙ-ΛΟΙΜΩΔΗ*** |
| **Αντιρετροϊκά** |
| **Αναστολείς πρωτεασών** |
| Αταζαναβίρη/Ριτοναβίρη/Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)  | Αταζαναβίρη: AUC: ↓ 25% (↓ 42 έως ↓ 3) Cmax: ↓ 28% (↓ 50 έως ↑ 5) Cmin: ↓ 26% (↓ 46 έως ↑ 10) Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%  | Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση της τενοφοβίρης θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Αταζαναβίρη/Ριτοναβίρη/Εμτρισιταβίνη | Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. |
| Δαρουναβίρη/Ριτοναβίρη/Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.) | Δαρουναβίρη: AUC: ↔ Cmin: ↔Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37% | Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση της τενοφοβίρης θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4) |
| Δαρουναβίρη/Ριτοναβίρη/Εμτρισιταβίνη | Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί |
| Λοπιναβίρη/Ριτοναβίρη /Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.) | Λοπιναβίρη/Ριτοναβίρη: AUC: ↔ Cmax: ↔Cmin: ↔Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 32% (↑ 25 έως ↑ 38) Cmax: ↔Cmin: ↑ 51% (↑ 37 έως ↑ 66) | Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση της τενοφοβίρης θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Λοπιναβίρη/Ριτοναβίρη/Εμτρισιταβίνη | Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. |
| **NRTIs** |
| Διδανοσίνη/Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη | Η συγχορήγηση τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη, που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη διδανοσίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία. Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλη με διδανοσίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξ αιτίας της οποίας αυξήθηκε το φωσφορυλιωμένο (δηλ. η δραστική) διδανοσίνη. Μια μειωμένη δόση των 250 mg διδανοσίνη συγχορηγούμενης με θεραπεία τενοφοβίρης δισοπρόξιλης συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1. | Η συγχορήγηση της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Διδανοσίνη/Εμτρισιταβίνη | Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. |  |

Μελέτες πουν διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικα προϊόντα

*Εμτρισιταβίνη: In vitro,* η εμτρισιταβίνη δεν αναστέλλει το μεταβολισμό φαρμάκων που διενεργείται μέσω κάποιας από τις ακόλουθες ισομορφές του ανθρώπινου CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4. Η εμτρισιταβίνη δεν αναστέλλει το ένζυμο που ευθύνεται για τη γλυκουρονιδίωση.

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση της εμτρισιταβίνης με indinavir, zidovudine, stavudine ή famciclovir.

*Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη:* Η συγχορήγηση των λαμιβουδίνης, ινδιναβίρης, εφαβιρένζης, νελφιναβίρης ή σακιναβίρης (ενισχυμένης με ριτοναβίρη), μεθαδόνης, ριμπαβιρίνης, ριφαμπικίνης, αδεφοβίρης διπιβοξίλης ή του ορμονικού αντισυλληπτικού νοργεστιμάτης/αιθυνυλοιστραδιόλης με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν κατέληξε σε καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

*Εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη:* Η συγχορήγηση του τακρόλιμους με το προϊόν εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν κατέληξε σε καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

# Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης μεταξύ 300-1.000) δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενης με την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Μελέτες σε ζώα με την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς η χρήση της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

Θηλασμός

Η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη έχει αποδειχθεί ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης στα νεογέννητα/βρέφη. Συνεπώς το ARGIODIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

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

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ανθρώπους σχετικά με τις επιπτώσεις της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις της εμτρισιταβίνης ή της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στη γονιμότητα.

# Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εν τούτοις, οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με εμτρισιταβίνη και με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη αναφέρθηκε ζάλη.

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν σχετιζόμενες ή πιθανώς σχετιζόμενες με την εμτρισιταβίνη ή/και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ήταν ναυτία (12%) και διάρροια (7%) σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή γνωστοποιημένου φαρμάκου (GS-01-934, βλ. παράγραφο 5.1). Το προφίλ ασφάλειας της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν σύμφωνο με την προηγούμενη εμπειρία με αυτούς τους παράγοντες, όταν ο καθένας χορηγήθηκε μαζί με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, έχουν αναφερθεί σπάνια συμβάντα νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρική έκπτωση και κεντρική σωληναριοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) που μερικές φορές οδηγούν σε οστικές διαταραχές (που συμβάλλουν όχι συχνά σε κατάγματα). Συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας για ασθενείς που λαμβάνουν εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης με διδανοσίνη δεν συνιστάται, καθώς ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.5). Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διακοπή της αγωγής με εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανώς συσχετιζόμενες με τα συστατικά της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, καταγράφονται στον Πίνακα 2, 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 (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100) ή σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000).

# Πίνακας 2: Συνοπτική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα μεμονωμένα συστατικά της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Συχνότητα** | **Εμτρισιταβίνη** | **Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη** |
| *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:* |
| Συχνές: | ουδετεροπενία |  |
| Όχι συχνές: | αναιμία2 |  |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:* |
| Συχνές: | αλλεργική αντίδραση |  |
| *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:* |
| Πολύ συχνές: |  | υποφωσφαταιμία1 |
| Συχνές: | υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία |  |
| Όχι συχνές: |  | υποκαλιαιμία1 |
| Σπάνιες: |  | γαλακτική οξέωση |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές:* |
| Συχνές: | αϋπνία, μη φυσιολογικά όνειρα |  |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος:* |
| Πολύ συχνές: | κεφαλαλγία | ζάλη |
| Συχνές: | ζάλη | κεφαλαλγία |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού:* |
| Πολύ συχνές: | διάρροια, ναυτία | διάρροια, έμετος, ναυτία |
| Συχνές: | αυξημένα επίπεδα αμυλάσης συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατικής αμυλάσης, αυξημένα επίπεδα λιπάσης ορού, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία | κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμός |
| Όχι συχνές: |  | παγκρεατίτιδα |
| *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:* |
| Συχνές: | αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) στον ορό ή/και αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) στον ορό, υπερχολερυθριναιμία | αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών |
| Σπάνιες: |  | ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:* |
| Πολύ συχνές: |  | εξάνθημα |
| Συχνές: | κυστικό-φυσαλλιδωτό εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα, κνησμός, ουρτικάρια, αποχρωματισμός του δέρματος (υπερμελάγχρωση)2 |  |
| Όχι συχνές: | αγγειοοίδημα3 |  |
| Σπάνιες: |  | αγγειοοίδημα |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:* |
| Πολύ συχνές: | αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης |  |
| Όχι συχνές: |  | Ραβδομυόλυση1, μυϊκή αδυναμία1 |
| Σπάνιες: |  | οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα)1,3, μυοπάθεια1 |
| *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:* |
| Όχι συχνές: |  | αυξημένη κρεατινίνη, πρωτεϊνουρία |
| Σπάνιες: |  | νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), οξεία σωληναριακή νέκρωση, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi, νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης διάμεσης νεφρίτιδας)3, νεφρογενής άποιος διαβήτης |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:* |
| Πολύ συχνές: |  | καταβολή |
| Συχνές: | πόνος, καταβολή |  |

1Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιωδώς συσχετιζόμενη με τη τενοφοβίρη δισοπρόξιλη στην περίπτωση απουσίας αυτής της συνθήκης.

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

3Αυτή 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 εμτρισιταβίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς ή σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στη τενοφοβίρη δισοπρόξιλη για τη τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στην εμτρισιταβίνη σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (n = 1.563) ή στη τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7.319).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Νεφρική δυσλειτουργία:* Καθώς η εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια γενικά επιλύθηκε ή βελτιώθηκε μετά από τη διακοπή της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, οι μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης δεν επιλύθηκαν εντελώς παρά τη διακοπή της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. 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 της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (βλ. παράγραφο 4.4).

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

*Μεταβολικές παράμετροι:*

Το βάρος και τα επίπεδα λιπιδίων και γλυκόζης στο αίμα μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής αγωγής (βλ. 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. Aυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας για παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η εμτρισιταβίνη και /τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι:* Η εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 65. Οι ηλικιωμένοί ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:* εφόσον η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε οποιονδήποτε ασθενή λαμβάνει θεραπεία με εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

*Ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV ή HCV λοίμωξη:* Περιορισμένος μόνο αριθμός ασθενών είχαν συνυπάρχουσα HBV (n=13) ή HCV (n=26) λοίμωξη στη μελέτη GS-01-934. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/HBV ή HIV/HCV λοίμωξη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν μολυνθεί από τον ιό HIV χωρίς συνυπάρχουσα 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 HIV με συνυπάρχουσα λοίμωξη 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

# Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής 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 εμτρισιταβίνης και περίπου 10% της δόσης της τενοφοβίρης μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιαπίδυση. Δεν είναι γνωστό εάν η εμτρισιταβίνη ή η τενοφοβίρη μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή κάθαρση.

# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

* 1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκό για συστηματική χρήση, αντιϊκά για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμός. Κωδικός ATC: J05AR03.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

H εμτρισιταβίνη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτιδίνης. Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μετατρέπεται *in vivo* σε τενοφοβίρη, ένα ανάλογο μονοφωσφορικού νουκλεοσιδίου (νουκλεοτίδιο) της μονοφωσφορικής αδενοσίνης. Τόσο η εμτρισιταβίνη όσο και η τενοφοβίρη εμφανίζουν εξειδικευμένη δράση έναντι του ανθρώπινου ιού της ανοσοανεπάρκειας (HIV-1 και HIV-2) και του ιού της ηπατίτιδας Β.

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

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

*Αντιϊκή δραστικότητα in vitro:* Παρατηρήθηκε συνεργική αντιϊκή δράση με το συνδυασμό εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης *in vitro*. Παρατηρήθηκαν επιπροσθέτως συνεργικά αποτελέσματα σε μελέτες συνδυασμού με αναστολείς πρωτεάσης και με νουκλεοσιδικούς και μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της HIV ανάστροφης μεταγραφάσης.

*Αντοχή:* Παρατηρήθηκε αντοχή in vitro και σε ορισμένους ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό HIV-1 λόγω της ανάπτυξης της μετάλλαξης M184V/I με την εμτρισιταβίνη ή της μετάλλαξης K65R με την τενοφοβίρη. Ιοί ανθεκτικοί στην εμτρισιταβίνη που έφεραν τη μετάλλαξη M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμιβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, τη σταβουδίνη, την τενοφοβίρη και τη ζιδοβουδίνη. Η μετάλλαξη K65R μπορεί να επιλεγεί και με την αβακαβίρη ή τη διδανοσίνη και προκαλεί μειωμένη ευαισθησία στα φάρμακα αυτά ως και στη λαμιβουδίνη, την εμτρισιταβίνη και στην τενοφοβίρη. Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 την τενοφοβίρη και οδηγεί σε χαμηλού επιπέδου μειωμένη ευαισθησία στην αβακαβίρη, εμτρισιταβίνη, λαμιβουδίνη και την τενοφοβίρη.

Aσθενείς 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

*In vivo αντοχή (πρωτοθεραπευμένοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς):* Σε τυχαιοποιημένη 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 48η, 96η ή 144η εβδομάδα ή κατά τη στιγμή της πρόωρης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης. Στην 144η εβδομάδα:

* Η μετάλλαξη M184V/I αναπτύχθηκε σε 2/19 (10,5%) δείγματα που αναλύθηκαν από ασθενείς στην ομάδα εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης/εφαβιρένζης και σε 10/29 (34,5%) δείγματα που αναλύθηκαν από ασθενείς στην ομάδα λαμιβουδίνης/ζιδοβουδίνης/εφαβιρένζης (τιμή p < 0,05, δοκιμασία Fisher Exact σύγκρισης της ομάδας εμτρισιταβίνης+τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με την ομάδα λαμιβουδίνης/ζιδοβουδίνης σε όλους τους ασθενείς).
* Κανείς ιός που αναλύθηκε δεν περιείχε την K65R μετάλλαξη.
* Γονοτυπική αντοχή στην efavirenz, με κυρίαρχη την Κ103Ν μετάλλαξη, εξελίχθηκε σε ιό σε 13/19 (68%) ασθενείς στην ομάδα εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης/efavirenz και σε ιό σε 21/29 (72%) ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης (GS-01-934), πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν είτε σχήμα εμτρισιταβίνης, τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και εφαβιρένζης (n=255) μια φορά ημερησίως είτε σταθερό συνδυασμό λαμιβουδίνης και ζιβουδίνης (Combivir) δύο φορές ημερησίως και εφαβιρένζη μία φορά ημερησίως (n=254). Οι ασθενείς στην ομάδα της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης έλαβαν συνδυασμό εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και εφαβιρένζη από την 96η εβδομάδα έως την 144η εβδομάδα. Κατά την έναρξη της θεραπείας, στις τυχαιοποιημένες ομάδες τα επίπεδα HIV-1 RNA πλάσματος (5,02 και 5,00 log10 αντίγραφα/ml) και ο αριθμός κυττάρων CD4 (233 και 241 κύτταρα/mm3) ήταν παρόμοια. Το 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 εμτρισιταβίνης,τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και εφαβιρένζης παρείχε αντιιϊκή αποτελεσματικότητα που υπερτερούσε σε σύγκριση με αυτή από το σταθερό συνδυασμό λαμιβουδίνης και ζιβουδίνης (Combivir) με εφαβιρένζη όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Τα δεδομένα των 144 εβδομάδων για το δευτερογενές καταληκτικό σημείο παρουσιάζονται επίσης στον Πίνακα 3.

# Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας 48 και 144 εβδομάδων από τη μελέτη GS-01-934 στην οποία η εμτρισιταβίνη, η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και το efavirenz 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** |
|  | Εμτρισιταβίνη +τενοφοβίρη δισοπρόξιλη + εφαβιρένζη | Λαμιβουδίνη + ζιβουδίνη + εφαβιρένζη | Εμτρισιταβίνη + τενοφοβίρη δισοπρόξιλη + εφαβιρένζη\* | Λαμιβουδίνη + ζιβουδίνη + εφαβιρένζη |
| HIV-1 RNA< 400 αντίγραφα/ml (TLOVR) | 84% (206/244) | 73% (177/243) | 71% (161/227) | 58% (133/229) |
| τιμή p | 0,002\*\* | 0,004\*\* |
| % διαφορά (95%CI) | 11% (4% έως 19%) | 13% (4% έως 22%) |
| HIV-1 RNA< 50 αντίγραφα/ml (TLOVR) | 80% (194/244) | 70% (171/243) | 64% (146/227) | 56% (130/231) |
| τιμή p | 0,021\*\* | 0,082\*\* |
| % διαφορά (95%CI) | 9% (2% έως 17%) | 8% (-1% έως 17%) |
| Μέση μεταβολή στη μέτρηση των κυττάρων CD4 (κύτταρα/mm3) από την έναρξη | +190 | +158 | +312 | +271 |
| τιμή p | 0,002a | 0,089a |
| Διαφορά (95%CI) | 32 (9 έως 55) | 41 (4 έως 79) |

**\*** Σε ασθενείς που ελάμβαναν εμτρισιταβίνη, τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και εφαβιρένζη δόθηκε ο συνδυασμός της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και εφαβιρένζη από την 96η εβδομάδα έως την 144η 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 ξεχωριστή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (Μ02-418), εκατόν ενενήντα πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ενήλικες έλαβαν επίσης εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη μία ή δύο φορές ημερησίως. Την 48η εβδομάδα το 70% των ασθενών σε σχήμα λοπιναβίρης/ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως και το 64% των ασθενών σε σχήμα λοπιναβίρης/ριτοναβίρης 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/mm3 και +196 κύτταρα/mm3 με τα δύο σχήματα λοπιναβίρης/ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως και δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Η περιορισμένη κλινική εμπειρία από ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV και HBV λοίμωξη υποδεικνύει ότι η αγωγή με εμτρισιταβίνη ή τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ως συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία για την καταπολέμηση της HIV λοίμωξης, έχει επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση των HBV DNA (μείωση 3 log10 ή μείωση 4 έως 5 log10 αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

# Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βιοϊσοδυναμία ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με ένα σκληρό καψάκιο εμτρισιταβίνης 200mg και ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245mg απεδείχθη μετά από χορήγηση μονήρους δόσης σε νηστικούς υγιείς εθελοντές. Μετά την από του στόματος χορήγηση της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε υγιή άτομα, η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη απορροφώνται ταχέως και η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μετατρέπεται σε τενοφοβίρη. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις των εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης στον ορό παρατηρούνται εντός 0,5-3,0 ωρών μετά από τη χορήγηση της δόσης σε κατάσταση νηστείας. Η χορήγηση της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή με ελαφρύ γεύμα είχε ως αποτέλεσμα 45 λεπτη περίπου καθυστέρηση της επίτευξης μέγιστης συγκέντρωσης τενοφοβίρης και την αύξηση των AUC και Cmax της τενοφοβίρης 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 της τενοφοβίρης, συνιστάται η εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ο όγκος κατανομής της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης υπολογίσθηκε περίπου στα 1,4 l/kg και 800 ml/kg, αντίστοιχα. Μετά την από του στόματος χορήγηση εμτρισιταβίνης ή τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, η εμτρισιταβίνη και η τενοφοβίρη κατανέμονται ευρέως σε όλο το σώμα.

Η *in vitro* σύνδεση της εμτρισιταβίνης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν < 4% και ανεξάρτητη της συγκέντρωσης άνω του εύρους 0,02-200 µg/ml. Η *in vitro* σύνδεση της τενοφοβίρης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού ήταν < 0,7 και 7,2%, αντιστοίχως, σε εύρος συγκεντρώσεων της τενοφοβίρης από 0,01 έως 25 µg/ml.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της εμτρισιταβίνης είναι περιορισμένος. Ο βιομετασχηματισμός της εμτρισιταβίνης περιλαμβάνει την οξείδωση του δακτυλίου των θειολών και το σχηματισμό των 3΄-σουλφοξείδιο 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 η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ούτε η τενοφοβίρη αποτελούν υπόστρωμα των ενζύμων CYP450. Ούτε η εμτρισιταβίνη ούτε η τενοφοβίρη 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 εμτρισιταβίνη δεν αναστέλλει την ουριδινο-5΄-διφωσφογλυκουρονυλική τρανσφεράση, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη γλυκουρονιδίωση.

Αποβολή

Η εμτρισιταβίνη 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 εμτρισιταβίνης ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος της συστηματικής κάθαρσης της εμτρισιταβίνης ήταν 307 ml/min. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της εμτρισιταβίνης ήταν περίπου 10 ώρες.

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

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με εμτρισιταβίνη ή τενοφοβίρη σε ηλικιωμένους (ηλικίας πάνω από 65).

Φύλο

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

Εθνικότητα

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στη φαρμακοκινητική όσον αφορά την εθνικότητα για την εμτρισιταβίνη. Δεν έχουν μελετηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τενοφοβίρης συγκεκριμένα σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης σε βρέφη, παιδιά και εφήβους (ηλικίας από 4 μηνών έως 18 ετών) είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με τενοφοβίρη σε παιδιά και σε εφήβους (ηλικίας κάτω από 18).

Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη μετά από συγχορήγηση των μεμονωμένων σκευασμάτων ή ως συνδυασμός εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι προσδιορίστηκαν κυρίως μετά τη χορήγηση μιας δόσης εμτρισιταβίνης 200 mg ή τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg σε ασθενείς 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 δυσλειτουργία με CrCl = 50-79 ml/min, μέτρια δυσλειτουργία με CrCl = 30-49 ml/min και σοβαρή δυσλειτουργία με CrCl = 10-29 ml/min).

Η μέση έκθεση στην εμτρισιταβίνη (% 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 ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα.

Η μέση έκθεση σε τενοφοβίρη (% 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 ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα.

Η αύξηση του δοσολογικού μεσοδιαστήματος της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος και χαμηλότερα επίπεδα Cmin σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η κλινική σημασία αυτών είναι άγνωστη.

Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΝΝΤΣ) που χρειάζονται αιμοδιαπίδυση, μεταξύ των συνεδριών η έκθεση στο φάρμακο αυξήθηκε σημαντικά εντός 72 ωρών φτάνοντας τα 53 (19%) µg•h/ml εμτρισιταβίνης και εντός 48 ωρών φτάνοντας τα 42.857 (29%) ng•h/ml τενοφοβίρης.

Συνιστάται το δοσολογικό μεσοδιάστημα για την εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη να τροποποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 ml/min. Η εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν είναι κατάλληλη για ασθενείς με CrCl < 30 ml/min ή για αυτούς υπό αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Μία μικρή κλινική μελέτη διενεργήθηκε για την εκτίμηση της ασφάλειας, της αντιϊκής δραστικότητας και της φαρμακοκινητικής της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε συνδυασμό με την εμτρισιταβίνη 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 στη τενοφοβίρη και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εν τούτοις, δεν είναι πιθανό ότι, θα απαιτούνταν αναπροσαρμογή δόσης για την εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς χωρίς HBV λοίμωξη και ποικίλλοντες βαθμούς ηπατικής ανεπάρκειας. Γενικά η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης 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 τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh-Turcotte (CPT). Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας ότι στα άτομα αυτά δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Οι μέσες τιμές (% CV) Cmax και AUC0-∞ της τενοφοβίρης 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 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 305 (24,8%) ng/ml και 2.740 (44,0%) ng•h/ml σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

# Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

*Εμτρισιταβίνη:* Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την εμτρισιταβίνη 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.

*Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη:* Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σχετικά με τη τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 διαγνώσθηκε ως οστεομαλακία (πίθηκοι) και ελάττωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (αρουραίοι και σκύλοι). Η οστική τοξικότητα σε νεαρούς ενήλικες αρουραίους και σκύλους παρουσιάστηκε σε εκθέσεις ≥ 5 φορές την έκθεση σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς. Οστική τοξικότητα παρουσιάστηκε σε νεαρούς μολυσμένους πίθηκους σε πολύ υψηλές εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση (≥ 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, η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε περι- και μεταγεννητικές μελέτες τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

*Συνδυασμός εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης:* 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:*

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

Νατριούχος κροσκαρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

*Επικάλυψη με υμένιο:*

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)

Τάλκης (E553b)

Λάκα αλουμινίου ινδικοκαρμίνιου (E132)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες. Μετά το πρώτο άνοιγμα: 30 μέρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25ºC.

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

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και δοχείο από HDPE που περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος ελεύθερο εντός της φιάλης.

Κουτιά που περιέχουν 30 (1 x 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 90 (3 x 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ELPEN Α.Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Ελλάδα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**