

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valdevon 200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg εμτρισιταβίνης και 245 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης (που ισοδυναμεί με 300 mg τενοφοβίρης δισοπρόξιλης φουμαρικής ή 136 mg τενοφοβίρης).

#### Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 162 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μπλε χρώματος και σχήμα καψακίου, διαστάσεων 19 mm x 9 mm που φέρει στη μία του πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «H» και στην άλλη του πλευρά την ένδειξη «E44».

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

##### *Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης:*

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

Το Valdevon 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 Valdevon 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 Valdevon 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 εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης για τη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης εάν κρίνεται απαραίτητη η διακοπή ή τροποποίηση της δόσης ενός από τα συστατικά του Valdevon. Παρακαλώ, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα.

Εάν παραλειφθεί κάποια δόση της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης εντός 12 ωρών από την

κανονική ώρα λήψης της δόσης, η εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη πρέπει να ληφθεί όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχιστεί το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν παραλειφθεί κάποια δόση της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης για περισσότερο από 12 ώρες και πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, δεν πρέπει να ληφθεί η δόση που παραλείφθηκε, αλλά πρέπει να συνεχιστεί το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Σε περίπτωση εμέτου εντός 1 ώρας από τη λήψη της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, πρέπει να ληφθεί ένα άλλο δισκίο. Εάν ο εμετός της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης εκδηλωθεί αφού περάσει περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης, δεν πρέπει να ληφθεί δεύτερη δόση.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι:* Δεν απαιτείται προσαρμογή στη δόση (βλ. παράγραφο 5.2).

*Νεφρική δυσλειτουργία:* Η εμπρισιταβίνη και η τενοφοβίρη απομακρύνονται με νεφρική απέκκριση και η έκθεση στην εμπρισιταβίνη και στην τενοφοβίρη 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, η εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν θεωρείται ότι τα ενδεχόμενα οφέλη υπερτερούν των ενδεχόμενων κινδύνων. Βλέπε 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 εμπρισιταβίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χορήγηση. Είναι προτιμότερο η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή 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**

#### Μετάδοση του HIV

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

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

Η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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

Η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν είναι πάντα αποτελεσματική στην πρόληψη της μόλυνσης από τον HIV-1. Δεν είναι γνωστό το χρονικό διάστημα έως την έναρξη της παροχής προστασίας αφού ξεκινήσει η λήψη της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης.

Η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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:*

Η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 την εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ως προφύλαξη πριν από την έκθεση.

Η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη από μόνη της 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 εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

Αν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που συνάδουν με οξεία ιογενή λοίμωξη και πιθανολογείται ότι προέκυψαν πρόσφατες (< 1 μήνα) εκθέσεις στον HIV-1, η χρήση της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης ως προφύλαξη πριν από την έκθεση.

### *Η σημασία της συμμόρφωσης:*

Η αποτελεσματικότητα της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 Valdeon.

### 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 της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στην προφύλαξη πριν από την έκθεση σε ασθενείς με HBV ή HCV λοιμώξεις δεν έχουν αποδειχθεί.

Σε περίπτωση που χορηγείται ταυτόχρονη αντικική 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 λεντιπασβίρη και σοφοσμπουβίρη ή σοφοσμπουβίρη και βελπατασβίρη*.

Η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ενδείκνυται για τη θεραπεία του HBV και η εμπρισιταβίνη έχει καταδείξει ότι δρα κατά του HBV σε φαρμακοδυναμικές μελέτες, ωστόσο η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν έχει αποδειχθεί συγκεκριμένα για ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη.

Η διακοπή της αγωγής με εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με HBV λοίμωξη που διακόπτουν την εμπρισιταβίνη/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 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 της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν αποδειχθεί. Η φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Η φαρμακοκινητική της εμπρισιταβίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τον ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό της εμπρισιταβίνης και τη νεφρική οδό απομάκρυνσής της, δεν είναι πιθανή η ανάγκη αναπροσαρμογής της δόσης της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 εμπρισιταβίνη 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).

### *Νεφρική παρακολούθηση*

Πριν από την έναρξη της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης για την αντιμετώπιση της HIV-1 λοίμωξης ή για χρήση ως προφύλαξη πριν από την έκθεση, συνιστάται ο υπολογισμός της κήθαρσης κρεατινίνης σε όλα τα άτομα.

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

Σε άτομα που κινδυνεύουν από νεφρική νόσο, απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Βλέπε επίσης παρακάτω στο Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

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

Αν τα επίπεδα φωσφόρου ορού είναι < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ή η κήθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε < 50 mL/min σε οποιονδήποτε ασθενή λαμβάνει εμπρισιταβίνη/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 σωληναριπάθεια). Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της χρήσης της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ασθενείς με μείωση της κήθαρσης κρεατινίνης σε < 50 mL/min ή μείωση του φωσφόρου ορού σε < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). Η διακοπή της χρήσης της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

Η νεφρική ασφάλεια με την εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη έχει μελετηθεί μόνο σε πολύ περιορισμένο βαθμό σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κήθαρση κρεατινίνης < 80 mL/min).

Αναπροσαρμογές του δοσολογικού μεσοδιαστήματος συνιστώνται για ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη και κήθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2). Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες 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 κήθαρση κρεατινίνης μεταξύ 50 και 60 mL/min οι οποίοι έλαβαν τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε συνδυασμό με εμπρισιταβίνη κάθε 24 ώρες, είχαν 2-4 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην τενοφοβίρη και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, απαιτείται μία προσεκτική εκτίμηση οφέλους-κινδύνου όταν η εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κήθαρση 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 εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη για παρατεταμένο δοσολογικό μεσοδιάστημα. Η χρήση της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κήθαρση 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*

Η εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα χωρίς HIV-1 λοίμωξη με κήθαρση 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 κήθαρση κρεατινίνης μειώνεται σε < 60 mL/min σε οποιοδήποτε άτομο λαμβάνει εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 σωληναριπάθεια). Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της χρήσης της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε άτομα στα οποία η κήθαρση 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 την εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας όταν δεν έχει αναγνωριστεί κάποια άλλη αιτία.

### *Επιδράσεις στα οστά*

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 λαμβάνεται η κατάλληλη γνωμάτευση.

### *Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης*

Σε ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 144 εβδομάδων κατά την οποία συγκρίθηκαν η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη με τη σταβουδίνη χορηγούμενα σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και εφαιβιρένζη σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή θεραπεία ασθενείς, παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι μειώσεις της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη και οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών των οστών από την έναρξη της μελέτης, ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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.

Σε άλλες μελέτες (προοπτικές και συγχρονικές), οι πιο έντονες μειώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος που περιείχε έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης. 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 εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 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 της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στους νεφρούς και τα οστά κατά τη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης στον παιδιατρικό πληθυσμό. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις μακροχρόνιες επιδράσεις της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης για τη θεραπεία του HIV-1 ή μετά τη διακοπή της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης ως προφύλαξη πριν από την έκθεση.

Συνιστάται πολύπλευρη προσέγγιση προκειμένου να σταθμιστεί το ισοζύγιο οφέλους/κινδύνου της χρήσης της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης.

### *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 της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης για τη θεραπεία του HIV-1 ή 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  $< 3,0 \text{ mg/dL}$  ( $0,96 \text{ mmol/L}$ ) σε οποιονδήποτε παιδιατρικό ασθενή λαμβάνει εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, 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 της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Η διακοπή της χρήσης της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν συνιστάται σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η χορήγηση της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης.

### *Επιδράσεις στα οστά*

Η χρήση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης μπορεί να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ). Οι επιδράσεις των μεταβολών στην ΟΠ που σχετίζονται με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη στη μακροπρόθεσμη υγεία των οστών και τον μελλοντικό κίνδυνο καταγμάτων δεν είναι γνωστές αυτήν τη στιγμή (βλ. παράγραφο 5.1).

Επί ανίχνευσης ή υπόνοιας οστικών διαταραχών κατά τη χρήση της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 στην 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*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη 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 (υπέρτονια, 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 νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα.

Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

### Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε 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 εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και είχαν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 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 HIV-1 λοίμωξη και νεφρικούς παράγοντες κινδύνου, η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά.

Η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη, τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, τενοφοβίρη αλφεναμίδη ή άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν πρέπει να συγχορηγείται με αδεφοβίρη διπιβοξίλη.

### Χρήση με λεντιπασβίρη και σοφοσμπουβίρη, σοφοσμπουβίρη και βελπατασβίρη ή σοφοσμπουβίρη, βελπατασβίρη και βοξилаπρεβίρη

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



Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης όταν συγχορηγείται με λεντιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη ή σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη 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 λεντιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη ή σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη ταυτόχρονα με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και κάποιον ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

#### Συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη

Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη δεν συνιστάται, καθώς, οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανοσίνη, η οποία 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. Μια μειωμένη δόση των 250 mg διδανοσίνης συγχορηγούμενης με θεραπεία τενοφοβίρη δισοπρόξιλη συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.

#### Αγωγή τριπλού συνδυασμού νουκλεοσιδίων

Έχουν υπάρξει αναφορές με υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης αντοχής σε πρώιμο στάδιο σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, όταν η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη συνδυάστηκε με λαμβουδίνη και αβακαβίρη, όπως επίσης και με λαμβουδίνη και διδανοσίνη ως θεραπευτικό σχήμα εφάπαξ ημερησίως. Υπάρχει στενή ομοιότητα από πλευράς δομής μεταξύ λαμβουδίνης και εμτρισιταβίνης όπως επίσης και φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ομοιότητες μεταξύ αυτών των δύο φαρμάκων. Επομένως, μπορεί να παρατηρηθούν τα ίδια προβλήματα, αν η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη χορηγηθεί με ένα τρίτο νουκλεοσιδικό ανάλογο.

#### Ηλικιωμένοι

Η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε ηλικιωμένα άτομα.

#### Έκδοχα

Το Valdeon περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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 φάρμακο περιέχει εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις έχουν αναγνωριστεί μεμονωμένα με αυτές τις ουσίες ενδέχεται να εμφανιστούν και με την εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. 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

Η εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ενώσεις, εμπρισιταβίνη, τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ή άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Η εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν πρέπει να συγχορηγείται με την αδεφοβίρη διπιβοξίλη.

*Διδανοσίνη:* Η συγχορήγηση της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με διδανοσίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 2).

*Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό:* Εφόσον η εμπρισιταβίνη και η τενοφοβίρη απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, η συγχορήγηση της εμπρισιταβίνης/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 εμπρισιταβίνης, της τενοφοβίρης ή/και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό.

Η χρήση της εμπρισιταβίνης/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, γκανσυκλοβίρη, πενταμίδη, βανκομυκίνη, σιδοφοβίρη ή ιντερλευκίνη-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης ή μεμονωμένων συστατικών του και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

<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 (εμπρισιταβίνη 200 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg)</b>
<b>ANTI-ΛΟΙΜΩΔΗ</b>		
<b>Αντιρετροϊκά</b>		
<b>Αναστολείς πρωτεασών</b>		
Αταζαναβίρη/Ριτοναβίρη/ Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Αταζαναβίρη: AUC: ↓ 25% (↓ 42 έως ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 έως ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 έως ↑ 10)  Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 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 /Εμπρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Δαρουναβίρη/Ριτοναβίρη/ Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Δαρουναβίρη: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 22%	Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση της τενοφοβίρης θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων και των νεφρικών

	Cmin: ↑ 37%	διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).
Δαρουναβίρη/Ριτοναβίρη/ Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Λοπιναβίρη/Ριτοναβίρη/ Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d/245 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 την 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.	
<b>NRTIs</b>		
Διδανασίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη	Η συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με διδανασίνη οδηγεί σε κατά 40-60% αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανασίνη.	Η συγχορήγηση της φουμαρικής δισοπροξιλικής τενοφοβίρης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Η αυξημένη συστηματική έκθεση στη διδανασίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη διδανασίνη. Σπάνια, έχουν αναφερθεί παγκρεατίτιδα και γαλακτική οξέωση, ενίοτε μοιραίες. Η συγχορήγηση της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης με διδανασίνη σε δόση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κυττάρων CD4, πιθανώς λόγω ενδοκυττάριας αλληλεπίδρασης εξαιτίας της οποίας αυξήθηκε η φωσφορυλιωμένη (δηλ. η δραστική) διδανασίνη. Μια μειωμένη δόση των 250 mg διδανασίνης συγχορηγούμενης με θεραπεία δισοπροξιλικής τενοφοβίρης συσχετίστηκε με αναφορές υψηλού ποσοστού ιολογικής αποτυχίας με τους διάφορους συνδυασμούς που δοκιμάστηκαν για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.
Διδανασίνη/Εμτρισιταβίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	
Λαμβουδίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη	Λαμβουδίνη: AUC: ↓ 3% (↓ 8% έως ↑ 15) Cmax: ↓ 24% (↓ 44 έως ↓ 12) Cmin: ΔΥ Τενοφοβίρη: AUC: ↓ 4% (↓ 15 έως ↑ 8) Cmax: ↑ 102% (↓ 96 έως ↑ 108) Cmin: ΔΥ	Η λαμβουδίνη και η εμτρισιταβίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. παράγραφο 4.4).
Εφαβιρένζη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη	Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 4% (↓ 7 έως ↓ 1) Cmax: ↓ 4% (↓ 9 έως ↑ 2) Cmin: ΔΥ Τενοφοβίρη: AUC: ↓ 1% (↓ 8 έως ↑ 6) Cmax: ↑ 7% (↓ 6 έως ↑ 22) Cmin: ΔΥ	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφαβιρένζης.

<b>ΑΝΤΙ-ΛΟΙΜΩΔΗ</b>		
<b>Αντιικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV)</b>		
Αδεφοβίρη διπιβοξίλη/ Δισοπροξιλική τενοφοβίρη	Αδεφοβίρη διπιβοξίλη: AUC: ↓ 11% (↓ 14 έως ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 έως ↓ 0) C <sub>min</sub> : ΔΥ Τενοφοβίρη: AUC: ↓ 2% (↓ 5 έως ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 έως ↑ 6) C <sub>min</sub> : ΔΥ	Η αδεφοβίρη διπιβοξίλη και η εμτρισιταβίνη/δισοπροξιλική τενοφοβίρη δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Αντιικοί παράγοντες για τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)</b>		
Λεντιπασβίρη/Σοφοσμπουβίρη (90 mg/400 mg q.d.) + Αταζαναβίρη/Ριτοναβίρη (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Εμτρισιταβίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Λεντιπασβίρη: AUC: ↑ 96% (↑ 74 έως ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54 έως ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (↑ 91 έως ↑ 150) Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 34 έως ↑ 49) Αταζαναβίρη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 45 έως ↑ 84) Ριτοναβίρη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45% (↑ 27 έως ↑ 64) Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Τενοφοβίρη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47% (↑ 37 έως ↑ 58) C <sub>min</sub> : ↑ 47% (↑ 38 έως ↑ 57)	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, λεντιπασβίρης/σοφοσμπουβίρης και αταζαναβίρης/ριτοναβίρης, μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της διπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με λεντιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη).  Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).
Λεντιπασβίρη/Σοφοσμπουβίρη (90 mg/400 mg q.d.) + Δαρουναβίρη/Ριτοναβίρη (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Εμτρισιταβίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Λεντιπασβίρη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↓ 27% (↓ 35 έως ↓ 18) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 48 έως ↓ 25) GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Δαρουναβίρη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ριτοναβίρη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 48% (↑ 34 έως ↑ 63)	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, λεντιπασβίρης/σοφοσμπουβίρης και δαρουναβίρης/ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με λεντιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη).  Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή

	<p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 50% (↑ 42 έως ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 έως ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49 έως ↑ 70)</p>	<p>νεφρική παρακολούθηση, εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p>Λεντιπασβίρη/Σοφοσμπουβίρη (90 mg/400 mg q.d.) + Εφαβιρένζη/Εμτρισιταβίνη /Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Λεντιπασβίρη: AUC: ↓ 34% (↓ 41 έως ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 έως ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 έως ↑ 24)</p> <p>Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: 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 στη τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4)</p>
<p>Λεντιπασβίρη/Σοφοσμπουβίρη (90 mg/400 mg q.d.) + Εμτρισιταβίνη/Ριλπιβιρίνη/ Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Λεντιπασβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ριλπιβιρίνη:</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στη τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4)</p>

	<p>AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 40% (↑ 31 έως ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 έως ↑ 110)</p>	
<p>Λεντιπασβίρη/Σοφοσμπουβίρη (90 mg/400 mg q.d.) + Ντολουτεγκραβίρη (50 mg q.d.) + Εμτρισιταβίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Λεντιπασβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ντολουτεγκραβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 65% (↑ 59 έως ↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61% (↑ 51 έως ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115% (↑ 105 έως ↑ 126)</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στην τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την δισοπροξιλική τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4)</p>
<p>Σοφοσμπουβίρη/Βελπατασβίρη (400 mg/100 mg q.d.) + Αταζαναβίρη/Ριτοναβίρη (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Εμτρισιταβίνη/Ριλπιβιρίνη/ Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Σοφοσμπουβίρη: 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>Βελπατασβίρη: AUC: ↑ 142% (↑ 123 έως ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41 έως ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257 έως ↑ 350)</p> <p>Αταζαναβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20 έως ↑ 61)</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, σοφοσμπουβίρη/ βελπατασβίρη και αταζαναβίρη/ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο</p>

	<p>Ριτοναβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% (↑ 15 έως ↑ 44)</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43 έως ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 31 έως ↑ 48)</p>	4.4).
<p>Σοφοσμπουβίρη/ Βελπατασβίρη (400 mg/100 mg q.d.) + Δαρουναβίρη/Ριτοναβίρη (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Εμτρισιταβίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↓ 28% (↓ 34 έως ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46 έως ↓ 29)</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Βελπατασβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 35 έως ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Δαρουναβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ριτοναβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: 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 της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, σοφοσμπουβίρη/ βελπατασβίρη και δαρουναβίρης/ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με σοφοσμπουβίρη/ βελπατασβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p>Σοφοσμπουβίρη/Βελπατασβίρη (400 mg/100 mg q.d.) + Λοπιναβίρη/Ριτοναβίρη (800 mg/200 mg q.d.) + Εμτρισιταβίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↓ 29% (↓ 36 έως ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51 έως ↓ 29)</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Βελπατασβίρη:</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχορήγησης δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, σοφοσμπουβίρης/ βελπατασβίρης και λοπιναβίρης/ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει</p>

	<p>AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41 έως ↓ 17)  C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43 έως ↑ 85)</p> <p>Λοπιναβίρη:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ριτοναβίρη:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Εμτρισιταβίνη:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 42% (↑ 27 έως ↑ 57)  C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>αποδειχθεί η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη και κάποιον φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη)</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p>Σοφοσμπουβίρη/Βελπατασβίρη (400 mg/100 mg q.d.) + Ραλτεγκραβίρη (400 mg b.i.d) + Εμτρισιταβίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Σοφοσμπουβίρη:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-3310072:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Βελπατασβίρη:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ραλτεγκραβίρη:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↓ 21% (↓ 58 έως ↑ 48)</p> <p>Εμτρισιταβίνη:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη:  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 στην τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με την δισοπροξιλική τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p>Σοφοσμπουβίρη/Βελπατασβίρη (400 mg/100 mg q.d.) + Εφαβιρένζη/Εμτρισιταβίνη/ Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Σοφοσμπουβίρη:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 έως ↑ 67)</p> <p>GS-3310072:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Η συγχορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης και εφαβιρένζης αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βελπατασβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης με θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν εφαβιρένζη δεν</p>



	<p>Cmin: ↔</p> <p>Βελπατασβίρη: AUC: ↓ 53% (↓ 61 έως ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 έως ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 έως ↓ 48)</p> <p>Εφαβιρένζη: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 81% (↑ 68 έως ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 έως ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 έως ↑ 143)</p>	συνιστάται.
<p>Σοφοσμπουβίρη/Βελπατασβίρη (400 mg/100 mg q.d.) + Εμτρισιταβίνη/Ριλπιβιρίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Βελπατασβίρη: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ριλπιβιρίνη : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 40% (↑ 34 έως ↑ 46) Cmax: ↑ 44% (↑ 33 έως ↑ 55) Cmin: ↑ 84% (↑ 76 έως ↑ 92)</p>	<p>Δεν συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης. Η αυξημένη έκθεση στη τενοφοβίρη θα μπορούσε να ενισχύσει τις σχετιζόμενες με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p>Σοφοσμπουβίρη/Βελπατασβίρη/Βοξилаπρεβίρη (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)<sup>3</sup> + Δαρουναβίρη (800 mg q.d.) + Ριτοναβίρη (100 mg q.d.) + Εμτρισιταβίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (200 mg/245 mg</p>	<p>Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30 % Cmin: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔</p>	<p>Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα που είναι αποτέλεσμα της συγχρόνησης δισοπροξιλικής τενοφοβίρης, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξилаπρεβίρη και δαρουναβίρη/ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσουν τις</p>

q.d.)	<p>C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Βελπατασβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Βοξιλαπρεβίρη: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Δαρουναβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ριτοναβίρη: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 39 C<sub>max</sub>: ↑ 48 C<sub>min</sub>: ↑ 47</p>	<p>ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δισοπροξιλική τενοφοβίρη, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης όταν χρησιμοποιείται μαζί με σοφοσμπουβίρη/ βελπατασβίρη/ βοξιλαπρεβίρη και κάποιοι φαρμακοκινητικό ενισχυτή (π.χ. ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη).</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με συχνή νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
Σοφοσμπουβίρη (400 mg q.d.) + Εφαβιρένζη/Εμτρισιταβίνη/ Δισοπροξιλική τενοφοβίρη (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Σοφοσμπουβίρη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 έως ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 έως ↑ 16)</p> <p>Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Τενοφοβίρη : AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 έως ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Ριμπαβιρίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη	<p>Ριμπαβιρίνη: AUC: ↑ 26% (↑ 20 έως ↑ 32) C<sub>max</sub>: ↓ 5% (↓ 11 έως ↑ 1) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ριμπαβιρίνης.

<b>Αντιικοί παράγοντες για τον ιό του έρπητα</b>		
Φαμισκλοβίρη/Εμτρισιταβίνη	<p>Φαμισκλοβίρη: AUC: ↓ 9% (↓ 16 έως ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 7% (↓ 22 έως ↑ 11) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↓ 7% (↓ 13 έως ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 11% (↓ 20 έως ↑ 1) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της φαμισκλοβίρης.
<b>Φάρμακα κατά των μυκοβακτηρίων</b>		
Ριφαμπικίνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη	<p>Τενοφοβίρη: AUC: ↓ 12% (↓ 16 έως ↓ 8) C<sub>max</sub>: ↓ 16% (↓ 22 έως ↓ 10) C<sub>min</sub>: ↓ 15% (↓ 12 έως ↓ 9)</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΠΟ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Νοργεστιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη/ Δισοπροξιλική τενοφοβίρη	<p>Νοργεστιμάτη: AUC: ↓ 4% (↓ 32 έως ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↓ 5% (↓ 27 έως ↑ 24) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p> <p>Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↓ 4% (↓ 9 έως ↑ 0) C<sub>max</sub>: ↓ 6% (↓ 13 έως ↑ 0) C<sub>min</sub>: ↓ 2% (↓ 9 έως ↑ 6)</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της νοργεστιμάτης/αιθινυλοιστραδιόλη.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Τακρόλιμους/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη/ Εμτρισιταβίνη	<p>Τακρόλιμους: AUC: ↑ 4% (↓ 3 έως ↑ 11) C<sub>max</sub>: ↑ 3% (↓ 3 έως ↑ 9) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p> <p>Εμτρισιταβίνη: AUC: ↓ 5% (↓ 9 έως ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 11% (↓ 17 έως ↓ 5) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p> <p>Τενοφοβίρη: AUC: ↑ 6% (↓ 1 έως ↑ 13) C<sub>max</sub>: ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 27) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της τακρόλιμους.
<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
Μεθαδόνη/Δισοπροξιλική τενοφοβίρη	<p>Μεθαδόνη: AUC: ↑ 5% (↓ 2 έως ↑ 13) C<sub>max</sub>: ↑ 5% (↓ 3 έως ↑ 14) C<sub>min</sub>: ΔΥ</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.

ΔΥ = δεν υπολογίστηκε.

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

2 Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης της σοφοσμπουβίρης.

3 Μελέτη που πραγματοποιήθηκε με επιπλέον βοξилаπρεβίρη 100 mg για να επιτευχθούν εκθέσεις βοξилаπρεβίρης 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 εμπρισιταβίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Μελέτες σε ζώα με την εμπρισιταβίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς η χρήση της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

### Θηλασμός

Η εμπρισιταβίνη και η τενοφοβίρη έχει αποδειχθεί ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της εμπρισιταβίνης και της τενοφοβίρης στα νεογνήνητα/βρέφη. Συνεπώς η εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις της εμπρισιταβίνης ή της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στη γονιμότητα.

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

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εντούτοις, τα άτομα που το λαμβάνουν πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με εμπρισιταβίνη τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 εμπρισιταβίνη ή/και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 εμπρισιταβίνης 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.

*Προφύλαξη πριν από την έκθεση:* Δεν εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (iPrEx, Partners PrEP) στο πλαίσιο των οποίων 2.830 ενήλικες χωρίς HIV-1 λοίμωξη έλαβαν εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης στη μελέτη iPrEx ήταν η κεφαλαλγία (1%).

### Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανώς συσχετιζόμενες με τα συστατικά της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 συχνότερες 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 εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία βάσει των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία**

<b>Συχνότητα</b>	<b>Εμπρισιταβίνη</b>	<b>Δισοπρόξιλική τενοφοβίρη</b>
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>		
Συχνές:	ουδετεροπενία	
Όχι συχνές:	αναιμία <sup>2</sup>	
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>		
Συχνές:	αλλεργική αντίδραση	
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>		
Πολύ συχνές:		υποφωσφαταιμία <sup>1</sup>
Συχνές:	υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία	
Όχι συχνές:		υποκαλιαιμία <sup>1</sup>
Σπάνιες:		γαλακτική οξέωση
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>		
Συχνές:	αϋπνία, μη φυσιολογικά όνειρα	
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>		
Πολύ συχνές:	κεφαλαλγία	ζάλη
Συχνές:	ζάλη	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>		
Πολύ συχνές:	διάρροια, ναυτία	διάρροια, έμετος, ναυτία
Συχνές:	αυξημένα επίπεδα αμυλάσης συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατικής αμυλάσης, αυξημένα επίπεδα λιπάσης ορού, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία	κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, μετεωρισμός
Όχι συχνές:		παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>		
Συχνές:	αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) στον ορό ή/και αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) στον ορό	αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών
Σπάνιες:		ηπατική στεάτωση, ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>		
Πολύ συχνές:		εξάνθημα
Συχνές:	κυστικό-φουσαλλιδωτό εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα, κνησμός, ουρτικάρια, αποχρωματισμός του δέρματος (υπερμελάγχρωση) <sup>2</sup>	
Όχι συχνές:	Αγγειοοίδημα <sup>3</sup>	
Σπάνιες:		αγγειοοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>		
Πολύ συχνές:	αυξημένα επίπεδα κίνησης της	
Όχι συχνές:		Ραβδομύολυση <sup>1</sup> , μυϊκή αδυναμία <sup>1</sup>
Σπάνιες:		οστεομαλακία (που εκδηλώνεται ως οστικό άλγος και συμβάλλει όχι συχνά σε κατάγματα) <sup>1,3</sup> ,
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>		
Όχι συχνές:		αυξημένη κρεατινίνη, πρωτεϊνουρία, κεντρική νεφρική σωληναριοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του
Σπάνιες:		νεφρική ανεπάρκεια (οξεία και χρόνια), οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεφρίτις (συμπεριλαμβανομένης διάμεσης νεφρίτιδας) <sup>3</sup> , νεφρογενής άποιος

<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>		
Πολύ συχνές:		καταβολή
Συχνές:	πόνος, καταβολή	

<sup>1</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της κεντρικής νεφρικής σωληναριοπάθειας. Δεν θεωρείται αιτιωδώς συσχετιζόμενη με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 εμπρισιταβίνη 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 εμπρισιταβίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς ή σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή στο διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη για την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στην εμπρισιταβίνη σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (n = 1.563) ή στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και το διευρυμένο πρόγραμμα πρόσβασης (n = 7.319).

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Νεφρική δυσλειτουργία:* Καθώς η εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, 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 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 την εμπρισιταβίνη 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 την εμπρισιταβίνη 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 την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (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 την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη συνάδουν με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη. 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 της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

*Άτομα με νεφρική δυσλειτουργία:* εφόσον η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε οποιονδήποτε ενήλικα με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνει εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2). Η χρήση της εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν συνιστάται σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

*Ασθενείς με συνυπάρχουσα HIV/ΗΒV ή ΗCΨ λοίμωξη:* Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της εμπρισιταβίνης και της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών με HIV λοίμωξη οι οποίοι είχαν συνυπάρχουσα ΗΒV (n = 13) ή ΗCΨ (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 ΗΒV λοίμωξη. Εντούτοις, 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 διακοπή της θεραπείας:* Σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό ΗΒV, 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 Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

## **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 εμτρισιταβίνης και περίπου 10% της δόσης της τενοφοβίρης μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Δεν είναι γνωστό εάν η εμτρισιταβίνη ή η τενοφοβίρη μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή κάθαρση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

#### Μηχανισμός δράσης

Η 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 B.

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 αλυσού 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*.

#### Αντιική δραστηριότητα *in vitro*

Παρατηρήθηκε συνεργική αντιική 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

*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 εμτρισιταβίνη ή της μετάλλαξης K65R με την τενοφοβίρη. Ιοί ανθεκτικοί στην εμτρισιταβίνη που έφεραν τη μετάλλαξη M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, 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 λαμβουδίνη, 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, λαμβουδίνη και στην τενοφοβίρη. 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη.

*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 εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης/εφαβιρένζης και σε 10/29 (34,5%) δείγματα που



αναλύθηκαν από ασθενείς στην ομάδα λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη/εφαβιρένζης (τιμή  $p < 0,05$ , δοκιμασία Fisher Exact η οποία συγκρίνει την ομάδα εμπρισιταβίνης+τενοφοβίρης δισοπρόξιλης με την ομάδα λαμβουδίνη/ ζιδοβουδίνης σε όλους τους ασθενείς).

- Κανείς ιός που αναλύθηκε δεν περιείχε την K65R ή την K70E μετάλλαξη.
- Γονοτυπική αντοχή στην εφαβιρένζη, με κυρίαρχη την K103N μετάλλαξη, εξελίχθηκε σε 10 σε 13/19 (68%) ασθενείς στην ομάδα εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης/εφαβιρένζης και σε 10 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 στην τενοφοβίρη ή την εμπρισιταβίνη. 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 των εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων 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 στην τενοφοβίρη) στον ιό HIV σε 1 από τους 5 ασθενείς στην ομάδα της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg και η μετάλλαξη M184V ανιχνεύθηκε στον ιό HIV σε 1 από τους 3 ασθενείς στην ομάδα των εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg δισκίων.

#### Κλινικά δεδομένα

*Θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης:* Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη ανοιχτής επισημάνσεως (G S-01-934), πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή αγωγή ενήλικες ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν είτε σχήμα εμπρισιταβίνης, τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και εφαβιρένζης ( $n = 255$ ) μια φορά ημερησίως είτε σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης δύο φορές ημερησίως και εφαβιρένζη μία φορά ημερησίως ( $n = 254$ ). Οι ασθενείς στην ομάδα των εμπρισιταβίνης και τενοφοβίρης δισοπρόξιλης έλαβαν εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg δισκία και εφαβιρένζη από την 96<sup>η</sup> εβδομάδα έως την 144<sup>η</sup> εβδομάδα. Κατά την έναρξη της θεραπείας, στις τυχαίοποιημένες ομάδες τα επίπεδα HIV-1 RNA πλάσματος (5,02 και 5,00  $\log_{10}$  αντίγραφα/mL) και ο αριθμός κυττάρων CD4 (233 και 241 κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ) ήταν παρόμοια. Το 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 εμπρισιταβίνης, τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και εφαβιρένζης παρείχε αντιϊκή αποτελεσματικότητα που υπερτερούσε σε σύγκριση με αυτή από το σταθερό συνδυασμό λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης με εφαβιρένζη 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 εμπρισιταβίνη, η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και η εφαβιρένζη 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	
	Εμπρισιταβίνη+ τενοφοβίρη δισοπρόξιλη+	Λαμβουδίνη+ ζιδοβουδίνη+ εφαβιρένζη	Εμπρισιταβίνη+ τενοφοβίρη δισοπρόξιλη+	Λαμβουδίνη + ζιδοβουδίνη+ εφαβιρένζη

	εφαβιρένζη		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/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 εμτρισιταβίνη, τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και εφαβιρένζη δόθηκε εμτρισιταβίνη, τενοφοβίρη δισοπρόξιλη και εφαβιρένζη 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 εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 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 λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 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 εμτρισιταβίνη ή τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 τα εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg δισκία 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)**

	Εικονικό φάρμακο (n = 1.248)	Εμτρισιταβίνη/ τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg δισκία (n = 1.251)
<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 (%)	1.009 (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 (%)	162/1.239 (13)	164/1.240 (13)
Λοίμωξη Ορού από τον Ιό του Απλού Έρπητα Τύπου 2, N (%)	430/1.243 (35)	458/1.241 (37)
Θετικός σε Λευκοκυτταρική Έστεράση 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)**

	<b>Εικονικό φάρμακο</b>	<b>Εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg δισκία</b>	<b>Τιμή p<sup>α, β</sup></b>
<b>Ανάλυση Mitt</b>			
Ορομετατροπές / N	83 / 1.217	48 / 1.224	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)**

<b>Κοόρτη</b>	<b>Ανιχνεύθηκε φάρμακο</b>	<b>Δεν ανιχνεύθηκε φάρμακο</b>	<b>Μείωση σχετικού κινδύνου (αμφίπλευρο CI 95%)<sup>α</sup></b>
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 στα εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg δισκία ως προς τα ανιχνεύσιμα επίπεδα τενοφοβίρης δισοπρόξιλης-DP στο πλάσμα ή ενδοκυτταρικά.

Η κλινική μελέτη Partners PrEP (CO-US-104-0380) αξιολόγησε τα εμπρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg δισκία, την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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)	Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg (n = 1.584)	Εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/ 245 mg δισκία (n = 1.579)
<b>Ηλικία (έτη), διάμεσος (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Φύλο, N (%)</b>			
Ανδρες	963 (61)	986 (62)	1013 (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 στα εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg δισκία και το ποσοστό της HIV-1 ορομετατροπής στις γυναίκες ήταν 0,95/100 ανθρωπο-έτη έκθεσης στα εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg δισκία. 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)**

	Εικονικό φάρμακο	Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg	Εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg δισκία
<b>Ορομετατροπές / N<sup>a</sup></b>	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Επίπτωση ανά 100 ανθρωπο-έτη (CI 95%)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Μείωση Σχετικού Κινδύνου (CI 95%)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

<sup>a</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 τενοφοβίρη/ Σύνολο δειγμάτων (%)		Εκτιμώμενος κίνδυνος για προστασία από HIV-1: ανίχνευση έναντι μη ανίχνευσης τενοφοβίρης	
	Ασθενής	Κοόρτη	Μείωση του Σχετικού Κινδύνου (CI 95%)	Τιμή p
Ομάδα FTC/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη <sup>a</sup>	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Ομάδα τενοφοβίρη δισοπρόξιλη <sup>a</sup>	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
<b>Υπομελέτη συμμόρφωσης</b>	<b>Συμμετέχοντες στην υπομελέτη συμμόρφωσης<sup>b</sup></b>			

	<b>Εικονικό φάρμακο</b>	<b>Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 245 mg +Εμτρισιταβίνη /τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/ 245 mg δισκία</b>	<b>Μείωση του σχετικού κινδύνου (CI 95%)</b>	<b>Τιμή p</b>
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 τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg και εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 200 mg/245 mg δισκία. Αξιολογήθηκαν μόνο δείγματα ασθενών ή κοόρτης από συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg ή εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 200 mg/245 mg δισκία για ανιχνεύσιμα επίπεδα τενοφοβίρης 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 της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

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

Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες με την εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη στον παιδιατρικό πληθυσμό με HIV-1 λοίμωξη.

Η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης τεκμηριώθηκε από μελέτες που διενεργήθηκαν με την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη όταν χορηγούνται ως μεμονωμένοι παράγοντες.

#### *Μελέτες με εμτρισιταβίνη*

Σε βρέφη και παιδιά ηλικίας άνω των 4 μηνών, η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν εμτρισιταβίνη 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη*

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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (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 της τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Ο μέσος ρυθμός αύξησης της ΟΠ ήταν μικρότερος στην ομάδα τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Την εβδομάδα 48, έξι έφηβοι της ομάδας τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη, 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (n = 48) ή συνέχιση του αρχικού θεραπευτικού σχήματος (n = 49) για 48 εβδομάδες. Την εβδομάδα 48, 83% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 τενοφοβίρης δισοπρόξιλης. Όταν εξαιρέθηκαν τα δεδομένα που έλειπαν, 91% των ασθενών της θεραπευτικής ομάδας τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης, αντίστοιχα. Ο μέσος ρυθμός αύξησης οστών της οσφυϊκής μοίρας την εβδομάδα 48 ήταν παρόμοιος μεταξύ της θεραπευτικής ομάδας τενοφοβίρης δισοπρόξιλης και της θεραπευτικής ομάδας σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης. Η αύξηση οστών ολόκληρου του σώματος ήταν μικρότερη στη θεραπευτική ομάδα τενοφοβίρης δισοπρόξιλης σε σύγκριση με τη θεραπευτική ομάδα σταβουδίνης ή ζιδοβουδίνης. Ένας ασθενής που έλαβε θεραπεία τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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 την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη (διάμεση έκθεση στην τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 331 εβδομάδες).

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

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 τα οστά από τη μακροχρόνια χρήση της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης για την προφύλαξη πριν από την έκθεση σε εφήβους δεν είναι γνωστές (βλ. παράγραφο 4.4).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η βιοϊσοδυναμία ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 200 mg/245 mg με ένα σκληρό καψάκιο εμτρισιταβίνης 200 mg και ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg απεδείχθη μετά από χορήγηση μονήρους δόσης σε νηστικούς υγιείς εθελοντές. Μετά την από του στόματος χορήγηση του επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 200 mg/245 mg 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 του επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 200 mg/245 mg μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή με ελαφρύ γεύμα είχε ως αποτέλεσμα 45 λεπτή περίπου καθυστέρηση της επίτευξης μέγιστης συγκέντρωσης τενοφοβίρης και την αύξηση των AUC και C<sub>max</sub> της τενοφοβίρης κατά περίπου 35% και 15%, αντίστοιχα, όταν αυτό χορηγήθηκε μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή με ελαφρύ γεύμα, σε σύγκριση με τη χορήγησή του σε κατάσταση νηστείας. Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η απορρόφηση της τενοφοβίρης, συνιστάται η εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη να λαμβάνεται κατά προτίμηση μαζί με τροφή.

### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ο όγκος κατανομής της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση 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 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%, αντίστοιχως, 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'-sulfoxide διαστερεομερών (περίπου το 9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-Ο-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 πειραματικής 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 (χορηγούμενης ως τενοφοβίρη δισοπρόξιλη) 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 στην εθνικότητα για την εμτρισιταβίνη. Δεν έχουν μελετηθεί οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες τενοφοβίρης (χορηγούμενης ως τενοφοβίρη δισοπρόξιλη) συγκεκριμένα σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με τα εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω από 18 ετών). Αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική σταθερής συγκέντρωσης της τενοφοβίρης 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 στην τενοφοβίρη που επιτεύχθηκε σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς που ελάμβαναν από του στόματος ημερήσιες δόσεις τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 245 mg ή τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 6,5 mg/kg σωματικού βάρους έως μέγιστη δόση 245 mg ήταν παρόμοια με την έκθεση σε ενήλικες που ελάμβαναν ημερήσιες δόσεις τενοφοβίρης δισοπρόξιλης

245 mg. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με τενοφοβίρη δισοπρόξιλη σε παιδιά κάτω των 2 ετών. Γενικά η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης σε βρέφη, παιδιά και εφήβους (ηλικίας από 4 μηνών έως 18 ετών) είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων.

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης (χορηγούμενης ως τενοφοβίρη δισοπρόξιλη) αναμένεται να είναι παρόμοια σε προσβεβλημένους και μη προσβεβλημένους από HIV-1 εφήβους, βάσει της παρόμοιας έκθεσης της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης σε προσβεβλημένους από HIV-1 εφήβους και ενήλικες και την παρόμοια έκθεση της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης σε προσβεβλημένους και μη προσβεβλημένους από HIV-1 ενήλικες.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για την εμτρισιταβίνη και την τενοφοβίρη μετά από συγχρόνηση των μεμονωμένων σκευασμάτων ή ως εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 200 mg/245 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι προσδιορίστηκαν κυρίως μετά τη χορήγηση μιας δόσης εμτρισιταβίνης 200 mg ή τενοφοβίρης δισοπρόξιλης 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 εμτρισιταβίνη (%CV) αυξήθηκε από 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  και 34 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα. Η μέση έκθεση σε τενοφοβίρη (%CV) αυξήθηκε από 2.185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε 3.064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ , 6.009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  και 15.985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ , σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα.

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

Μία μικρή κλινική μελέτη διενεργήθηκε για την εκτίμηση της ασφάλειας, της αντιϊκής δραστηριότητας 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 στην τενοφοβίρη και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η φαρμακοκινητική της εμτρισιταβίνης και της τενοφοβίρης (χορηγούμενης ως τενοφοβίρη δισοπρόξιλη) 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 της εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης δισοπρόξιλης δεν έχει μελετηθεί 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 εφάπαξ δόση 245 mg τενοφοβίρη δισοπρόξιλη 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)max και AUC<sub>0-∞</sub> της τενοφοβίρης ήταν 223 (34,8%)  $\text{ng/mL}$  και 2.050 (50,8%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  αντίστοιχα, σε



φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τις τιμές 289 (46,0%) 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

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

*Τενοφοβίρη δισοπρόξιλη:* Οι μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σχετικά με την τενοφοβίρη δισοπρόξιλη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, σε σκύλους και σε πθήκους 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 πθήκους 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 τις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, η τενοφοβίρη δισοπρόξιλη μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

*Συνδυασμός εμπρισιταβίνης/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:*

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Στεατικό μαγνήσιο

Προξελατινοποιημένο άμυλο

*Επικάλυψη με υμένιο:*

Υπρομελλόζη

Μονοϋδρική λακτόζη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Τριοξική γλυκερόλη  
Λάκα αλουμινίου Indigo carmine (E132)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

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

Κυψέλη OPA-Alu-PVC/Alu: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία κάτω των 30°C.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE): Αυτό το προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης και θερμοκρασίας. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατευτεί από την υγρασία.

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

### Κυψέλη:

Κυψέλη OPA-Alu-PVC/Alu που περιέχει συσκευασίες των 30, 60 και 90 δισκίων ανά κουτί. Διατίθεται επίσης σε διάτρητη κυψέλη μονής δόσης OPA-Alu-PVC/Alu που περιέχει συσκευασίες των 30x1, 60x1 και 90x1 δισκίων ανά κουτί.

### Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE):

Λευκή αδιαφανής φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με λευκό, διάφανο, ειδικό πόμα ασφαλείας για παιδιά φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο και αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος σε κυλινδρικό δοχείο που είναι χαλαρό στη φιάλη. Συσκευασίες των 30 δισκίων και 90 δισκίων (3 φιάλες των 30).

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**

Vocate Φαρμακευτική ΑΕ  
Γούναρη 150  
Γλυφάδα 166 74  
Αθήνα

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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