



Preskripčné informácie pre Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg filmom obalené tablety.

Forma: Filmom obalená tableta. Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg entricitabínu a 245 mg tenofoviru disoproxilátu, alebo 136 mg tenofoviru.

Indikácie: Liečba infekcie HIV-1; pri kombinovanej antiretrovirousovej terapii dospelých, infikovaných HIV-1. **Preozopozitnú profylaxiu** (PrEP), v kombinácii s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami indikovaný na preozopozitnú profylaxiu na zníženie rizika pohlavne získanej infekcie HIV-1 u dospelých s vysokým rizikom (pozri Časti 4.4 a 5.1).

Dávkovanie a spôsob podania: Liečba alebo prevencia HIV u dospelých. Jedna tableta perorálne jedenkrát denne s jedlom. **Ďalšia dôležitá poznámka:** Bezpečnosť a účinnosť neboli doteraz stanovené. Starší pacienti: Nie je potrebná úprava dávky. **Porucha funkcie obličiek pri liečbe HIV-1 infekcie:** Limitované údaje z klinických štúdií podporujú dávkovanie jedenkrát denne u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 80 ml/min). Úpravy dávkovacieho intervalu sa odporúčajú u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30-49 ml/min) – podľa SpC. Neodporúča sa pri ťažkej poruche funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) alebo u hemodialyzovaných pacientov. **Porucha funkcie obličiek pri PrEP:** Limitované údaje z klinických štúdií podporujú dávkovanie jedenkrát denne u pacientov nefunkčných HIV-1 s CrCl < 60-80 ml/min. Neodporúča sa na pozadí u pacientov nefunkčných HIV-1 s CrCl < 60 ml/min. **Porucha funkcie pečene:** Nevýjadruje sa úprava dávkovania.

Kontraindikácie: Predchádzajúca liečba alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Použitie na preozopozitnú profylaxiu u jedincov s neznaným alebo pozitívnym stavom HIV-1.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní: Prosím, pozrite si SpC pre ďalšie informácie. Musia sa prijať vhodné opatrenia na prevenciu rizika prenosu HIV a ostatných sexuálnych kontaktov alebo kontaminácie krvou. U pacientov užívajúcich Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka alebo inú antiretrovirousú liečbu sa môžu vyskytnúť oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie a preto pacienti majú byť klinicky pozorovaní lekármi so skúsenosťami s pacientmi s ochoreniami vyžadujúcimi sa HIV. **Čas nástupu ochrany po začatí užívania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka nie je známy.** Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa má užívať na preozopozitnú profylaxiu len ako súčasť celovej stratégie prevencie infekcie HIV-1 vrátane používania ďalších preventívnych opatrení proti HIV-1 (napr. dôsledné a správne používanie kondómov, znalosť stavu HIV-1, pravidelné testovanie týchto pohlavne získaných infekcií). **Riziko rezistencie pri neistote infekcii HIV-1:** Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa má používať na zníženie rizika získania HIV-1 len u jedincov, u ktorých je potvrdené, že sú HIV negatívni. Počas užívania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka na preozopozitnú profylaxiu sa má v pravidelných časoch opätovne overovať HIV negatívny stav jedincov (napr. minimálne každé 3 mesiace) pomocou kombinovaného testu antigén-protilátka. Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka samotný nepredstavuje kompletný režim liečby HIV-1 a u jedincov s neistotou infekciou HIV-1, ktorí užívajú len Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka, sa objaví HIV mutácie spojené s rezistenciou. Ak sú prítomné klinické príznaky zhodné s akútnou vírusovou infekciou a existuje podozrenie na nedávanú (>1 mesiac) expozíciu HIV-1, použite Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa má odložiť o minimálne jeden mesiac a pred začatím užívania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka na preozopozitnú profylaxiu sa má opätovne overiť stav HIV-1. **Účinná adhéancia:** Jedinec infikovaný HIV-1 musí byť poverený o potrebe striktneho dodržiavania odporúčanej schémy podávania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka. Účinnosť Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka v znižovaní rizika získania HIV-1 má vysokú koreláciu s adhérenciou, čo potvrdili metaetické hodnoty liečiva v krvi. **Účinky na obličky:** Pri používaní tenofoviru disoproxilátu v klinickej praxi sa hlásilo reálne zlyhanie, porucha funkcie obličiek, zvýšenie kreatinínu, hypofosfotémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu). Pred začatím liečby infekcie HIV-1 Entricitabínom/tenofovir disoproxilom Krka alebo pri použití na preozopozitnú profylaxiu sa u všetkých jedincov



odporúča vypočítať klirens kreatinínu. U jedincov bez rizikových faktorov ochorenia obličiek sa odporúča sledovať renálnu funkciu (klirens kreatinínu a sérové fosfáty) po dvoch až štyroch týždňoch užívania, po troch mesiacoch užívania a následne po každých troch až šiestich mesiacoch. U jedincov s rizikom ochorenia obličiek sa vyžaduje častejšie sledovanie renálnej funkcie. **Pacienti infikovaní HIV-1:** Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klirens kreatinínu poklesne u niektorého pacienta užívajúceho Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka na < 50 ml/min, do jedného týždňa sa má opätovne prehodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného dráčka a glukózy v moči. U pacientov s klirensom kreatinínu nižším na < 50 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) sa má zvažiť prerušenie liečby Entricitabine/tenofovir disoproxilom Krka. Prerušenie liečby Entricitabine/tenofovir disoproxilom Krka sa má zvažiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistí žiadna iná príčina. **Na DEE:** Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klirens kreatinínu poklesne u niektorého jedinca užívajúceho Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka na preozopozitnú profylaxiu na < 60 ml/min, do jedného týždňa sa má prehodnotiť renálna funkcia vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného dráčka a glukózy v moči. U jedincov s klirensom kreatinínu nižším na < 60 ml/min alebo so znížením sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), sa má zvažiť prerušenie užívania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka. Prerušenie užívania Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka sa má zvažiť aj v prípade progresívneho poklesu renálnej funkcie, ak sa nezistí žiadna iná príčina. **Účinky na kosti:** Počas liečby bolo pozorované zníženie minerálnej hustoty kostí (dechtba a zmeny v biomarkeroch kostí z prednej ľadovej). Abnormálny dechtba (akcia pripojujúcej kĺbovej chrupavky) sa môžu spájať s proximálnou renálnou tubulopatiou. Pri podozrení na abnormality kostí sa má zaviesť alternatívny režim liečby u pacientov s osteoporózou, ktorí majú vysoké riziko zlomenín. **HIV pacienti infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C:** U pacientov infikovaných HIV-1 s chronickou hepatitídou B alebo C liečebných antiretrovirousov terapií existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich reakcií na pečeň. Vysadenie liečby Entricitabine/tenofoviru disoproxilom Krka u pacientov infikovaných HIV a HBV sa môže spájať so známymi akútnymi exacerbáciami hepatitídy B. Ak je to vhodné, môže sa začať opätovná liečba hepatitídou B. U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča, pretože poľehobná exacerbácia hepatitídy môže viesť k dekompenzácii pečene. Bezpečnosť a účinnosť entricitabínu/tenofoviru disoproxilátu u pacientov s chronickou infekciou HIV však nebola špecificky stanovená. **Obdobie pečene:** U pacientov s existujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je počas kombinovanej antiretrovirouskej terapie (cART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a majú byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u týchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvažiť prerušenie alebo ukončenie liečby. **Telesná hmotnosť a metabolické parametre:** Počas antiretrovirouskej terapie môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodné liečiť. **Súbežné podávanie iných liekov:** Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi entricitabín, tenofovir disoproxil, tenofovir-afalenamid a inými cytidinovými analógmi, ako je lamivudín. Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s adefovíri dipivoxilom. Súbežné podávanie tenofoviru disoproxilátu a didanosínu má za následok 40-60 % zvýšenie systémovej expozície didanosínu. Zriedkavo sa hlásila pankreatitída a laktátová acidóza, niekedy smrteľne. Súbežné podávanie tenofoviru disoproxilátu a didanosínu v dávke 400 mg denne sa spája s významným poklesom počtu CD4 buniek. Znížené podávanie tenofoviru disoproxilátu 250 mg súbežne podávané s tenofoviru disoproxilom sa spája s hláseniami vysokej miery virologického zlyhania a u väčšiny

testovaných kombináciách. U pacientov dostávajúcich tenofovir disoproxil v kombinácii s inhibitorom proteázy so zosilneným účinkom ritonavírom alebo kobicitátom sa hlásilo vyššie riziko poruchy funkcie obličiek. Bolo preukázané, že súbežné podávanie tenofoviru disoproxilátu s ledipasvirom/sofosbuvírom zvyšuje plazmatické koncentrácie tenofoviru, najmä pri použití spolu s režimom liečby HIV. **Kto obsahuje tenofovir disoproxil a látku na zlepšenie farmakokinetiky (ritonavír alebo kobicitát):** Bezpečnosť tenofoviru disoproxilátu nebola pri súbežnom podávaní s ledipasvirom/sofosbuvírom a látkou na zlepšenie farmakokinetiky stanovená. Je potrebné zvažiť potenciálne riziká a prínosy spojené so súbežným podávaním, najmä u pacientov so zvýšeným rizikom dysfunkcie obličiek. Pacienti užívajúci ledipasvir/sofosbuvir súbežne s tenofoviru disoproxilom a inhibitorom HIV proteázy so zosilneným účinkom majú byť sledovaní z dôvodu nežiaducich reakcií spojených s tenofoviru disoproxilom. Používanie Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka sa treba vyhnúť pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotických liekov. Ak sa súbežnému použitiu Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka a nefrotických látok nedá vyhnúť, má sa týždenné sledovať renálna funkcia. U pacientov infikovaných HIV-1 liečených tenofoviru disoproxilom s rizikovými faktormi renálnej dysfunkcie sa po začatí podávania súbežne dvoch alebo viacerých nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) hlásili prípady akútneho renálneho zlyhania. Ak sa Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka podáva súbežne s nespajným NSAID, musí sa adekvátne sledovať renálna funkcia. Keď bol tenofovir disoproxil kombinovaný s lamivudínom a abakavírom ako aj s lamivudínom a didanosínom v režime jedenkrát denne, bola u HIV-1 infikovaných pacientov hlásená vysoká miera virologického zlyhania a výskytu rezistencie v skorých fázach liečby. Lamivudín a entricitabín sú si štrukturálne veľmi podobné a existujú podobnosti vo farmakokinetike a farmakodynamike týchto dvoch látok. Preto sa môžu pozorovať rovnaké problémy, ak sa Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka podáva s tretím nukleozidovým analógom. **Uplatň. Mitochondriálna dysfunkcia.** U pacientov s HIV-1 prechovávajúcim K69R mutáciou sa má vyhnúť užívaniu. Syndróm imunitnej reaktívácie. Osteonekroza. Oportúnne infekcie. Vyhnuť sa pri galaktózovej intolerancii, laktosémii, deficitoch laktázy alebo glukózy galaktózovej malabsorpcii. U jedincov starších pacientov je viac pravdepodobné, že budú mať zníženú renálnu funkciu, preto treba pri podávaní Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka starším ľuďom postupovať opatrne.

Interakcie: Prosím, pozrite SpC pre viac informácií. Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi entricitabín, tenofovir disoproxil, tenofovir-afalenamid alebo iné cytidinové analógy, ako je lamivudín. Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka sa nesmie podávať súbežne s adefovíri dipivoxilom. Súbežné podávanie Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka a didanosínu sa neodporúča. Keďže sú entricitabín a tenofovir primárne vylučované obličkami, môže súbežné podávanie Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka s liekmi znižujúcimi renálnu funkciu alebo konkurujúcimi v aktívnej tubulárnej sekrécii (napr. cidofovir) zvýšiť sérové koncentrácie entricitabínu, tenofoviru a/alebo súbežne podávaných liekov. Treba sa vyhnúť použitiu Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotických liekov (amnioglykozidy, aminoglykozidy, amfotericín B, foskarnet, ganciklovir, pentamín, vankomycín, cidofovir alebo interleukín 2).

Gravidita a laktácia: Použitie Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka sa má počas gravidity zvažiť. Entricitabine/tenofoviru disoproxil Krka sa nesmie používať počas dojčenia.

Nežiaduce účinky: Veľmi časté (≥ 1/10): hypofosfotémia, závrat, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, vyrážka, zvýšená kreatinínázna, asténiia. Časté (≥ 1/100, < 1/10): neutropénia, alergická reakcia, hyperglykémia, hypertiglyceridémia, nespaivosť, abnormálne sny, flatulencia, dyspepsia, bolesť brucha, zvýšená sérová lipáza, zvýšená amyláza vrátane zvýšenej pankreatickej amylázy, abdominálna distenzia, hyperbilirubinémia, zvýšená sérová astarínaminotransferáza (AST) a/alebo zvýšená sérová alaninaminotransferáza (ALT), vezikulo-bulbózne vyrážky, postulmé vyrážky, makulopapulárne vyrážky, vyrážky, svrbenie, žilňavka, zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia), bolesť. Pri podaní entricitabínu pediatrickým pacientom sa často vyskytovala anémia a veľmi často zmeny sfarbenia kože (zvýšená pigmentácia). Menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100): anémia, hypokaliémia, pankreatitída, angioedém, rabdomyolýza, svalová slabosť, zvýšený kreatinín, proteinúria, proximálna renálna tubulopatia vrátane Fanconiho syndrómu. Zriedkavo (≥ 1/10 000, < 1/1 000): laktátová acidóza, steatóza pečene, hepatitída, osteonekroza (prejavuje sa ako bolesť kostí a občas pripojená k zlomeninám), myopatia,



renálne zlyhanie (akútne a chronické), akútna tubulárna nekróza, nefritída (vrátane akútnej intersticiálnej nefritídy), nefrogénny diabetes insipidus. Boli hlásené prípady osteonekrozy, najmä u pacientov so všeobecnou uznávanými rizikovými faktormi, pokrývajúcimi HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou cART. Frekvencia osteonekrozy nie je známa. Počas antiretrovirouskej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi. Entricitabine/tenofovir disoproxil Krka môže spôsobiť poškodenie obličiek. U HIV infikovaných pacientov s ťažkou imunoodeficienciou môže v čase začatia cART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba); však zaznamenaný čas do ich nástupu je dlhší než do času ich ústupu a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Predávkovanie: Ak dôjde k predávkovaniu, jedinec sa musí sledovať na symptómy toxicity a v prípade potreby musí byť začatá štandardná podpora liečba. Entricitabín a tenofovir sa môžu čiastočne odstrániť hemodialýzou.

Špeciálne upozornenia na uchovávanie: Zariadenie špeciálne požiadavky na použitie a zaobchádzanie. Uchovávajte pri teplote do 30°C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom. Flášu udržujte uzavretú.

Druh obalu a obsah balenia: 30 a 90 filmom obalených tabliet, v blistroch, v skatulkách. Vonkajšia skatúla obsahuje 1 flášu s 30 filmom obalenými tabletami a 90 (3 fláso) po 30) filmom obalených tabliet.

Marketing authorization number: PREČÍTAŤ SI ÚČINNÉ CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU PRED PREDPISANÍM, NAJMÁ INFORMÁCIE TÝKAJÚCE SA NEŽIADUCICH ÚČINKOV, UPOZORNENÍ A KONTRAINDIKÁCIÍ.

Dátum prípravy: December 2016

Schválené: január 2017