

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxil (equivalente a 300,7 mg de tenofovir disoproxil succinato ó 136 mg de tenofovir).

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 80 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. comprimidos recubiertos con película, de color azul, ovalados, biconvexos, de dimensiones 20 mm x 10 mm.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. está indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH-1 (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

#### Posología

*Adultos:* Un comprimido, administrado una vez al día.

Están disponibles preparaciones separadas de emtricitabina y tenofovir disoproxil para el tratamiento de la infección por VIH-1 si fuera necesario suspender o modificar la dosis de uno de los componentes de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Consultar la Ficha Técnica de estos medicamentos. Si se omite una dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. en el plazo de 12 horas desde la hora habitual de administración, se debe tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. lo antes posible y se debe continuar con la pauta habitual de administración. Si se omite una dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. más de 12 horas y es casi la hora de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis omitida y se debe continuar con la pauta habitual de administración. Si se vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., se debe tomar otro comprimido. Si se vomita más de 1 hora después de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., no se debe tomar una segunda dosis.

#### Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada:* No se requiere ningún ajuste en la dosis (ver sección 5.2).

*Insuficiencia renal:* Emtricitabina y tenofovir se eliminan mediante excreción renal y la exposición a emtricitabina y tenofovir aumenta en individuos con disfunción renal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sólo debe utilizarse en los individuos con un aclaramiento de creatinina (CrCl) < 80 ml/min si se considera que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. Ver Tabla 1.

**Tabla 1: Recomendaciones de administración en individuos con insuficiencia renal**

	<b>Tratamiento de la infección por VIH-1</b>
Insuficiencia renal leve (CrCl 50-80 ml/min)	Datos limitados de estudios clínicos apoyan la administración de emtricitabina/tenofovir disoproxil una vez al día (ver sección 4.4).
Insuficiencia renal moderada (CrCl 30-49 ml/min)	Se recomienda la administración de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. cada 48 horas, según la modelización de datos farmacocinéticos para emtricitabina y tenofovir disoproxil obtenidos tras la administración de una dosis única en sujetos no infectados por VIH con diferentes grados de insuficiencia renal (ver sección 4.4).
Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis	Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no se recomienda, ya que no pueden conseguirse unas adecuadas reducciones de dosis con el comprimido de combinación.

*Insuficiencia hepática:* No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).

*Población pediátrica:* Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxil en niños menores de 18 años (ver sección 5.2).

#### Forma de administración

Administración oral. Es preferible que Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se tome con alimentos. Los comprimidos de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pueden deshacerse en aproximadamente 100 ml de agua, zumo de naranja o de uva y tomarse inmediatamente.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### General

*Transmisión de VIH:* A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

#### Pacientes infectados con cepas de VIH-1 portadoras de mutaciones

Se debe evitar la administración de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. en pacientes, previamente tratados con tratamiento antirretroviral, infectados con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R (ver sección 5.1).

#### Pacientes con infección por el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes infectados por VIH-1 con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Los médicos deben consultar las guías actuales de tratamiento del VIH para un manejo de la infección del VIH en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC).

En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte las Fichas Técnicas de estos medicamentos. Ver también: *Uso con ledipasvir y sofosbuvir* a continuación.

Tenofovir (disoproxil) está indicado para el tratamiento del VHB y emtricitabina ha mostrado actividad frente a VHB en estudios farmacodinámicos, pero no se han establecido específicamente la seguridad y la eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxil en pacientes con infección crónica por VHB. La interrupción del tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. en pacientes infectados por VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes infectados por VHB que interrumpan el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. En caso de considerarse adecuado, se debe garantizar la reanudación del tratamiento contra la hepatitis B. No se recomienda interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis ya que la exacerbación de la hepatitis tras el tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

#### Enfermedad hepática

No se han establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxil en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. La farmacocinética de tenofovir se ha estudiado en pacientes con alteración hepática y no se requiere ajuste de dosis. La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con alteraciones hepáticas. Tomando como base el metabolismo hepático mínimo y la vía de eliminación renal de emtricitabina, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. en pacientes que presentan insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes infectados por VIH-1 con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen mayor frecuencia de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARc) y se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### Efectos renales

Emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por el riñón mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Con el uso de tenofovir disoproxil se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi. Ver sección 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento de la infección por VIH-1 con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los individuos.

En los individuos sin factores de riesgo para enfermedad renal, se recomienda que se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de uso, tras tres meses de uso y cada tres a seis meses a partir de entonces.

En los individuos que presentan riesgo de enfermedad renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

Ver también Administración concomitante de otros medicamentos a continuación.

Si el valor del fosfato sérico es  $< 1,5$  mg/dl ( $0,48$  mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye  $< 50$  ml/min en cualquier paciente que reciba Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., la evaluación de la función renal ha de repetirse en la siguiente semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. en pacientes que presentan una disminución del aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min o disminución del fosfato sérico  $< 1,0$  mg/dl ( $0,32$  mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

La seguridad renal con emtricitabina/tenofovir disoproxil sólo se ha estudiado en un número muy limitado de pacientes infectados por VIH-1 con función renal alterada (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min). Se recomienda ajustar el intervalo de dosis en pacientes infectados por VIH-1 con aclaramiento de creatinina entre 30 - 49 ml/min (ver sección 4.2). Datos limitados de estudios clínicos sugieren que ampliar el intervalo entre dosis no es óptimo y podría dar como resultado un incremento de la toxicidad y, posiblemente, una respuesta inadecuada. Además, en un estudio clínico de pequeño tamaño, un subgrupo de pacientes con aclaramiento de creatinina entre 50 y 60 ml/min que recibieron tenofovir disoproxil en combinación con emtricitabina cada 24 horas, tuvieron una exposición a tenofovir de 2 a 4 veces mayor y un empeoramiento de la función renal (ver sección 5.2). Por tanto, cuando se utiliza Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. en pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min se necesita una valoración cuidadosa del beneficio-riesgo y la función renal debe ser cuidadosamente monitorizada. Además, la respuesta clínica al tratamiento debe ser cuidadosamente monitorizada en pacientes que reciban Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a un intervalo de dosis prolongado. El uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no está recomendado en pacientes que presentan insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) ni en pacientes que requieren hemodiálisis, ya que no pueden conseguirse unas adecuadas reducciones de dosis con el comprimido de combinación (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Efectos óseos

Las anomalías óseas (que contribuyen rara vez a las fracturas) pueden asociarse con tubulopatía renal proximal (ver sección 4.8). Si hay sospechas de anomalías óseas se debe realizar la consulta adecuada.

En un estudio clínico controlado de 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, se observó una pequeña disminución en la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxil la disminución de la DMO de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fueron significativamente mayores a las 144 semanas. La disminución en la DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas.

En otros estudios (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil como parte de una pauta que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. Se deben considerar pautas de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

#### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y de los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Disfunción mitocondrial tras la exposición *in útero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in útero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales

actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Infecciones oportunistas

Los pacientes infectados por VIH-1 que reciban Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la estrecha observación clínica de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

#### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### Administración concomitante de otros medicamentos

Se debe evitar el uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. con el uso concomitante o reciente de medicamentos nefrotóxicos (ver sección 4.5). Si el uso concomitante de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. y fármacos nefrotóxicos es inevitable, se ha de controlar semanalmente la función renal.

Se han notificado casos de fracaso renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en dosis altas o en administración múltiple, en pacientes infectados por VIH-1 tratados con tenofovir disoproxil y con factores de riesgo para disfunción renal. Si se administra Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en los pacientes infectados por VIH-1 tratados con tenofovir disoproxil en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. En estos pacientes se requiere una monitorización estrecha de la función renal (ver sección 4.5). En los pacientes infectados por VIH-1 con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de tenofovir disoproxil con un inhibidor de la proteasa potenciado.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no debe administrarse de forma concomitante con otros medicamentos que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida u otros análogos de citidina como lamivudina (ver sección 4.5). Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no se debe administrar de forma concomitante con adefovir dipivoxil.

#### Uso con ledipasvir y sofosbuvir

Se ha demostrado que la administración concomitante de tenofovir disoproxil con ledipasvir/sofosbuvir aumenta las concentraciones plasmáticas de tenofovir, especialmente cuando se utiliza en combinación con una pauta para el VIH que contiene tenofovir disoproxil y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat).

No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil cuando se administra de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético. Se deben considerar los riesgos y

beneficios potenciales asociados a la administración concomitante, particularmente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Se debe controlar a los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir de forma concomitante con tenofovir disoproxil y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil.

#### *Administración concomitante de tenofovir disoproxil y didanosina:*

No se recomienda la administración concomitante porque genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina (ver sección 4.5). Se han notificado de forma rara pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxil y didanosina a una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa la didanosina fosforilada (activa). Una disminución de la dosis a 250 mg de didanosina administrada de forma concomitante con el tratamiento de tenofovir disoproxil se ha asociado con notificaciones de altos porcentajes de fallo virológico en varias combinaciones evaluadas.

#### Triple terapia con análogos de nucleósidos

Se ha notificado una alta tasa de fallos virológicos y de aparición de resistencias en una fase temprana en pacientes infectados por VIH-1 cuando tenofovir disoproxil se combinó con lamivudina y abacavir y también con lamivudina y didanosina en regímenes de administración de una vez al día. Hay una estrecha similitud estructural entre lamivudina y emtricitabina y hay similitudes en la farmacocinética y farmacodinamia de estos dos agentes. Por tanto, pueden observarse los mismos problemas si Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se administra con un tercer análogo de nucleósido.

#### Pacientes de edad avanzada

Emtricitabina/tenofovir disoproxil no se ha estudiado en individuos mayores de 65 años de edad. Es más probable que los individuos mayores de 65 años tengan la función renal disminuida, por tanto debe tenerse precaución al administrar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. a las personas mayores.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene lactosa monohidrato. En consecuencia, pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa, o mala absorción de glucosa - galactosa, no deberían tomar este fármaco.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene emtricitabina y tenofovir disoproxil, cualquier interacción que se haya identificado con estos fármacos individualmente puede ocurrir con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

La farmacocinética en estado estacionario de emtricitabina y de tenofovir no se vieron afectadas cuando se administraron juntos emtricitabina y tenofovir disoproxil *versus* cada fármaco administrado solo.

Los estudios *in vitro* y los estudios clínicos de interacción farmacocinética han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP450, entre emtricitabina y tenofovir disoproxil con otros medicamentos, es escaso.

#### Uso concomitante no recomendado

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida u otros análogos de citidina, como lamivudina (ver sección 4.4). Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no debe ser administrado concomitantemente con adefovir dipivoxil.

*Didanosina:* No se recomienda la administración concomitante de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. y didanosina (ver sección 4.4 y Tabla 2).

*Medicamentos eliminados por vía renal:* Puesto que emtricitabina y tenofovir son eliminados principalmente por los riñones, la coadministración de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa (p.ej.: cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de emtricitabina, tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Debe evitarse el uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (ver sección 4.4).

#### Otras interacciones

Las interacciones entre emtricitabina/tenofovir disoproxil o su(s) componente(s) individual(es) y otros medicamentos se enumeran a continuación en la Tabla 2 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”; la administración cada 12 horas, como “c/12 h”; y la administración una vez al día, como “c/24 h”). Si se dispone de los intervalos de confianza del 90%, se muestran entre paréntesis.

**Tabla 2: Interacciones entre los componentes individuales de emtricitabina/tenofovir disoproxil y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 to ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada. (ver sección 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg c/12 h/100 mg c/12 h/245 mg c/24 h)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 to ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 to ↑ 66)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renal. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4)..
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada	



<b>ITIANs</b>		
Didanosina/Tenofovir disoproxil	La administración concomitante de tenofovir disoproxil y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de tenofovir disoproxil y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxil se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.	No se recomienda la administración concomitante de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. con didanosina (ver sección 4.4).
Didanosina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Lamivudina/Tenofovir disoproxil	Lamivudina: AUC: ↓ 3% (↓ 8% to ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 to ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 to ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 to ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	No se deben administrar de forma concomitante Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. y lamivudina (ver sección 4.4).
Efavirenz/Tenofovir disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 to ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 to ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 to ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	No se requiere ajuste de dosis de efavirenz.
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis B (VHB)</b>		
Adefovir dipivoxil /Tenofovir	Adefovir dipivoxil:	No se deben administrar de forma

disoproxil	AUC: ↓ 11% (↓ 14 to ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 to ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 to ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 to ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	concomitante Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. y adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).
<b>Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 to ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54 to ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (↑ 91 to ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 34 to ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 45 to ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45% (↑ 27 to ↑ 64) Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47% (↑ 37 to ↑ 58) C <sub>min</sub> : ↑ 47% (↑ 38 to ↑ 57)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 to ↓ 18) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 48 to ↓ 25) GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 48% (↑ 34 to ↑ 63) Emtricitabina:	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).

	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 to ↑ 59) C <sub>max</sub> : ↑ 64% (↑ 54 to ↑ 74) C <sub>min</sub> : ↑ 59% (↑ 49 to ↑ 70)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 to ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 to ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/ Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 to ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74 to ↑ 110)	No se requiere ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) +	Sofosbuvir: AUC: ↔	No se requiere ajuste de dosis.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	$C_{max}$ : ↓ 19% (↓ 40 to ↑ 10) GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↓ 23% (↓ 30 to ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45) $C_{min}$ : ↔	
Ribavirin/Tenofovir disoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 to ↑ 32) $C_{max}$ : ↓ 5% (↓ 11 to ↑ 1) $C_{min}$ : NC	No se requiere ajuste de dosis de ribavirina.
<b>Fármacos antivirales contra el virus del herpes</b>		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 to ↓ 1) $C_{max}$ : ↓ 7% (↓ 22 to ↑ 11) $C_{min}$ : NC Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 to ↓ 1) $C_{max}$ : ↓ 11% (↓ 20 to ↑ 1) $C_{min}$ : NC	No se requiere ajuste de dosis de famciclovir.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina/Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 to ↓ 8) $C_{max}$ : ↓ 16% (↓ 22 to ↓ 10) $C_{min}$ : ↓ 15% (↓ 12 to ↓ 9)	No se requiere ajuste de dosis.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Norgestimato/Etinilestradiol/ Tenofovir disoproxil	Norgestimato: AUC: ↓ 4% (↓ 32 to ↑ 34) $C_{max}$ : ↓ 5% (↓ 27 to ↑ 24) $C_{min}$ : NC Etinilestradiol AUC: ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 0) $C_{max}$ : ↓ 6% (↓ 13 to ↑ 0) $C_{min}$ : ↓ 2% (↓ 9 to ↑ 6)	No se requiere ajuste de dosis de norgestimato/etinilestradiol.
<b>INMUNODEPRESORES</b>		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/ Emtricitabina	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 to ↑ 11) $C_{max}$ : ↑ 3% (↓ 3 to ↑ 9) $C_{min}$ : NC Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 to ↓ 1) $C_{max}$ : ↓ 11% (↓ 17 to ↓ 5) $C_{min}$ : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 to ↑ 13)	No se requiere ajuste de dosis de tacrolimus.

	C <sub>max</sub> : ↑13% (↑ 1 to ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona/Tenofovir disoproxil	Metadona: AUC: ↑ 5% (↓ 2 to ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 to ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	No se requiere ajuste de dosis de metadona.

NC = no calculada.

<sup>1</sup> Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.

<sup>2</sup> El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en 300-1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con emtricitabina y tenofovir disoproxil. Los estudios realizados en animales con emtricitabina y tenofovir disoproxil no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por tanto, en casos necesarios, se puede considerar el uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. durante el embarazo.

##### Lactancia

Se ha observado que emtricitabina y tenofovir se excretan en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no debe utilizarse durante la lactancia. Como regla general, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no alimenten a sus hijos con leche materna bajo ningún concepto, para evitar la transmisión del VIH al lactante.

##### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de emtricitabina/tenofovir disoproxil. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de la emtricitabina o el tenofovir disoproxil en términos de la fertilidad.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los individuos deben saber que se han descrito mareos durante el tratamiento tanto con emtricitabina como con tenofovir disoproxil.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, consideradas posible o probablemente relacionadas con emtricitabina y/o tenofovir disoproxil, fueron náuseas (12%) y diarrea (7%) en un estudio abierto aleatorizado (GS-01-934, ver sección 5.1). El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir disoproxil en este estudio, fue coherente con la experiencia previa con estos agentes, cuando cada uno fue administrado con otros agentes antirretrovirales.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con tenofovir disoproxil y emtricitabina, a partir de la experiencia en estudios clínicos y post-comercialización en pacientes infectados por VIH-1, se encuentran listadas, a continuación, en la Tabla 3, según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se

definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

**Tabla 3: Tabla de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil y emtricitabina a partir de la experiencia en estudios clínicos y poscomercialización**

Frecuencia	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>		
Frecuentes:	neutropenia	
Poco frecuentes:	anemia <sup>2</sup>	
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>		
Frecuentes:	reacción alérgica	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>		
Muy frecuentes:		hipofosfatemia <sup>1</sup>
Frecuentes:	hiperglucemia, hipertrigliceridemia	
Poco frecuentes:		hipopotasemia <sup>1</sup>
Raras:		acidosis láctica
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>		
Frecuentes:	insomnio, sueños anormales	
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>		
Muy frecuentes:	cefalea	mareos
Frecuentes:	mareos	cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>		
Muy frecuentes:	diarrea, náuseas	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes:	elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática, elevación de lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:		pancreatitis
<i>Trastornos hepato biliares:</i>		
Frecuentes:	aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (AST) y/o aumento de la alanina aminotransferasa sérica (ALT), hiperbilirrubinemia	elevación de las transaminasas
Raras:		esteatosis hepática, hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Muy frecuentes:		exantema
Frecuentes:	erupción vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, hiperpigmentación de la piel <sup>2</sup>	
Poco frecuentes:	angioedema <sup>3</sup>	
Raras:		angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>		

Muy frecuentes:	elevación de la creatinina quinasa	
Poco frecuentes:		rabdomiolisis <sup>1</sup> , debilidad muscular <sup>1</sup>
Raras:		osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) <sup>1,3</sup> , miopatía <sup>1</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>		
Poco frecuentes		aumento de creatinina, proteinuria, tubulopatía renal proximal incluyendo síndrome de Fanconi
Raras:		fracaso renal (agudo y crónico), necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) <sup>3</sup> , diabetes insípida nefrogénica
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>		
Muy frecuentes:		astenia
Frecuentes:	dolor, astenia	

<sup>1</sup> Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxil

<sup>2</sup> Cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos, fue frecuente la anemia y fueron muy frecuentes las alteraciones de coloración de la piel (pigmentación aumentada).

<sup>3</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización pero no se observó para emtricitabina en los estudios clínicos, aleatorizados controlados, en adultos, o estudios clínicos de VIH pediátricos, o para tenofovir disoproxil en estudios clínicos aleatorizados, controlados, o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxil. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estudios clínicos aleatorizados controlados (n = 1.563) o tenofovir disoproxil en estudios clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Insuficiencia renal:* Dado que Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal (ver sección 4.4). La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir disoproxil. Sin embargo, en algunos pacientes infectados por VIH-1, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento basal, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil (ver sección 4.4).

*Interacción con didanosina:* No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil con didanosina ya que genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina (ver sección 4.5). Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.

*Parámetros metabólicos:* El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

*Síndrome de Reconstitución Inmune:* Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

*Osteonecrosis:* Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no está recomendado en esta población (ver sección 4.2).

#### Otras poblaciones especiales

*Individuos con insuficiencia renal:* Dado que tenofovir disoproxil puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en cualquier individuo con insuficiencia renal tratado con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

*Pacientes coinfectados por VIH/VHB o VHC:* En el estudio GS-01-934, el perfil de las reacciones adversas de emtricitabina y tenofovir disoproxil en un número limitado de pacientes infectados con el VIH, que fueron coinfectados con VHB (n = 13) o VHC (n = 26), fue similar al observado en los pacientes infectados por el VIH sin coinfección. No obstante, como cabe esperar de esta población, la AST y la ALT se elevaron con más frecuencia que en la población general infectada por el VIH.

*Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento:* En pacientes infectados por VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de hepatitis, tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.**

### **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, deberá vigilarse al individuo por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8), y administrarse tratamiento de apoyo si fuera necesario.

Hasta un 30% de la dosis de emtricitabina y aproximadamente un 10% de la dosis de tenofovir se pueden eliminar mediante hemodiálisis. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir pueden eliminarse con diálisis peritoneal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones de VIH, combinaciones. Código ATC: J05AR03

#### Mecanismo de acción

Emtricitabina es un análogo nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxil se transforma *in vivo* en tenofovir, que es un análogo nucleósido monofosfato (nucleótido), de adenosina monofosfato. Ambos, emtricitabina y tenofovir, tienen actividad específica frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) y frente al virus de la hepatitis B.



Emtricitabina y tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato, respectivamente. Estudios *in vitro* han mostrado que tanto emtricitabina como tenofovir pueden ser completamente fosforilados cuando se combinan juntos en las células.

Emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.

Tanto emtricitabina trifosfato como tenofovir difosfato son inhibidores débiles de las polimerasas del ADN de los mamíferos y no hay ninguna evidencia de toxicidad mitocondrial *in vitro* o *in vivo*.

#### Actividad antiviral *in vitro*

Se observó una actividad antiviral sinérgica con la combinación de emtricitabina y tenofovir *in vitro*. Además se han observado efectos sinérgicos en estudios de combinación con inhibidores de la proteasa, y con inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH análogos y no análogos de nucleósidos.

#### Resistencia

*In vitro*: Se ha observado resistencia *in vitro* y en algunos pacientes infectados por el VIH-1, debida al desarrollo de la mutación M184V/I con emtricitabina o la mutación K65R con tenofovir. Los virus resistentes a emtricitabina con la mutación M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina. La mutación K65R también puede ser seleccionada por abacavir o didanosina y provoca una sensibilidad reducida a estos agentes más lamivudina, emtricitabina y tenofovir. Tenofovir disoproxil debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen VIH-1 portador de la mutación K65R. Además, tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y da lugar a una disminución de bajo nivel de la sensibilidad a abacavir, emtricitabina, lamivudina y tenofovir. El VIH-1 que expresa tres o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs) que incluyen la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostró susceptibilidad reducida a tenofovir disoproxil.

*In vivo, tratamiento del VIH-1*: En un estudio clínico (GS-01-934) abierto, aleatorizado, en pacientes que no han recibido antes tratamiento antirretroviral, se realizó un genotipado en los aislados de VIH-1 del plasma de todos los pacientes con ARN del VIH > 400 copias/ml en las semanas 48, 96 ó 144, o en el momento en el que interrumpieron tempranamente la medicación del estudio. Hasta la semana 144:

- La mutación M184V/I se desarrolló en 2/19 (10,5%) aislados de los pacientes analizados en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil /efavirenz y en 10/29 (34,5%) aislados analizados del grupo de lamivudina/zidovudina/efavirenz (valor  $p < 0,05$ , según el test Exacto de Fisher comparando el grupo de emtricitabina+tenofovir disoproxil con el grupo lamivudina/zidovudina entre todos los pacientes).
- Ningún virus analizado contenía las mutaciones K65R o K70E.
- Se desarrolló resistencia genotípica a efavirenz, predominantemente la mutación K103N, en virus de 13/19 pacientes (68%) en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil /efavirenz y en virus de 21/29 pacientes (72%) en el grupo comparador.

#### Datos clínicos

En un estudio clínico abierto, aleatorizado (GS-01-934), pacientes infectados con VIH-1 que no habían recibido antes tratamiento antirretroviral, recibieron o un régimen de una vez al día de emtricitabina, tenofovir disoproxil y efavirenz ( $n = 255$ ), o una combinación fija de lamivudina y zidovudina administrada dos veces al día y efavirenz una vez al día ( $n = 254$ ). A los pacientes en el grupo de emtricitabina y tenofovir disoproxil se les dio emtricitabina/tenofovir disoproxil y efavirenz desde la semana 96 a la semana 144. En el momento basal, los grupos aleatorizados tenían similar mediana plasmática de ARN del VIH-1 (5,02 y 5,00 log<sub>10</sub> copias/ml) y recuento de CD4 (233 y 241 células/mm<sup>3</sup>). La variable primaria de eficacia para este estudio era alcanzar y mantener las concentraciones confirmadas de ARN del VIH-1 < 400 copias/ml a lo largo de 48 semanas. Los análisis de eficacia secundaria a lo largo de 144 semanas incluyeron la proporción de pacientes con

concentraciones de ARN del VIH-1 < 400 ó < 50 copias/ml, y el cambio desde el nivel basal en el recuento de células CD4.

Los datos de la variable primaria a 48 semanas mostraron que la combinación de emtricitabina, tenofovir disoproxil y efavirenz proporcionaron una eficacia antiviral superior en comparación con la combinación fija de lamivudina y zidovudina con efavirenz como se muestra en la Tabla 4. Los datos de la variable de valoración secundaria a 144 semanas también se presentan en la Tabla 4.

**Table 4: Datos de eficacia a 48 y 144 semanas, del estudio GS-01-934 en el cual se administró emtricitabina, tenofovir disoproxil y efavirenz a pacientes con infección por VIH-1 que no habían recibido antes tratamiento antirretroviral.**

	<b>GS-01-934 Tratamiento durante 48 semanas</b>		<b>GS-01-934 Tratamiento durante 144 semanas</b>	
	Emtricitabina+ tenofovir disoproxil +efavirenz	Lamivudina+ zidovudine+efavirenz	Emtricitabina+ tenofovir disoproxil +efavirenz*	Lamivudina+ zidovudina+efavirenz
ARN del VIH-1 < 400 copias/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
valor-p	0,002**		0,004**	
% diferencia (95%IC)	11% (4% a 19%)		13% (4% a 22%)	
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
valor-p	0,021**		0,082**	
% diferencia (95%IC)	9% (2% a 17%)		8% (-1% a 17%)	
Cambio medio desde el nivel basal en el recuento de células CD4 (células/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
valor-p	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
% diferencia (95%IC)	32 (9 a 55)		41 (4 a 79)	

\* A los pacientes que recibieron emtricitabina, tenofovir disoproxil y efavirenz se les administró emtricitabina/tenofovir disoproxil más efavirenz desde la semana 96 a la 144.

\*\* El valor-p basado en el Test Cochran-Mantel-Haenszel estratificado para el recuento de células CD4 en el nivel basal. TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (Tiempo hasta la Pérdida de la Respuesta Viroológica)

a: Test de Van Elteren

En un estudio clínico aleatorizado (M02-418), 190 adultos que recibían por primera vez tratamiento antirretroviral fueron tratados una vez al día con emtricitabina y tenofovir disoproxil en combinación con lopinavir/ritonavir dado una o dos veces al día. A las 48 semanas, el 70% y el 64% de los pacientes presentaron un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml con regímenes diarios de una y dos tomas de lopinavir/ritonavir, respectivamente. La media del cambio en el recuento de células CD4 desde el momento basal fue de +185 células/mm<sup>3</sup> y de +196 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente. La experiencia clínica limitada en pacientes coinfectados con VIH y VHB sugiere que el tratamiento con emtricitabina o tenofovir

disoproxil en una terapia antirretroviral combinada para controlar la infección por VIH da como resultado una reducción en el ADN del VHB (una reducción de 3 log<sub>10</sub>, o una reducción de 4 a 5 log<sub>10</sub>, respectivamente) (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxil en niños menores de 18 años. La Agencia Europea de Medicamentos aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con emtricitabina/tenofovir disoproxil en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

La bioequivalencia de un comprimido recubierto con película de emtricitabina/tenofovir disoproxil con una cápsula dura de emtricitabina 200 mg y un comprimido recubierto con película de tenofovir disoproxil 245 mg, se estableció tras la administración de una dosis única a sujetos sanos en ayunas. Tras la administración oral de emtricitabina/tenofovir disoproxil a sujetos sanos, emtricitabina y tenofovir disoproxil se absorben rápidamente y tenofovir disoproxil se convierte en tenofovir. Las concentraciones máximas de emtricitabina y tenofovir se observan en suero entre 0,5 y 3,0 h de la administración en ayunas. La administración de emtricitabina/tenofovir disoproxil con alimentos dio como resultado un retraso de aproximadamente tres cuartos de hora para alcanzar las concentraciones máximas de tenofovir y un incremento del AUC y C<sub>max</sub> de aproximadamente 35% y 15%, respectivamente, cuando se administró con una comida muy grasa o ligera, comparado con la administración en ayunas. Para optimizar la absorción de tenofovir, se recomienda que se tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. preferiblemente con alimentos.

#### Distribución

Después de su administración intravenosa, el volumen de distribución de emtricitabina y tenofovir fue aproximadamente 1,4 l/kg y 800 ml/kg, respectivamente. Tras la administración oral de emtricitabina y tenofovir disoproxil, emtricitabina y tenofovir se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue < 4% y resultó independiente de la concentración sobre el rango de 0,02 a 200 microgramos (µg)/ml. A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 microgramos (µg)/ml la unión *in vitro* de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2%, respectivamente.

#### Biotransformación

Emtricitabina se metaboliza poco. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucuronido (aproximadamente el 4% de la dosis). Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxil ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Ni emtricitabina ni tenofovir inhibieron *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 humanas implicadas en la biotransformación de medicamentos. Además, emtricitabina tampoco inhibió la uridin-5'-difosfoglucuronil transferasa, enzima responsable de la glucuronización.

#### Eliminación

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en orina (aproximadamente 86%) y en heces (aproximadamente 14%). El trece por ciento de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral, su semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

Tenofovir se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70–80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento aparente de tenofovir se estima en un promedio de aproximadamente 307 ml/min. El aclaramiento renal se estima que es aproximadamente

210 ml/min, lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir. Tras la administración oral, la semivida de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas.

#### Pacientes de edad avanzada

No se han hecho estudios de farmacocinética con emtricitabina o tenofovir en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad).

#### Sexo

La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos

#### Etnia

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la etnia para la emtricitabina. No se ha estudiado la farmacocinética específica del tenofovir en diferentes grupos étnicos.

#### Población pediátrica

No se han hecho estudios de farmacocinética con emtricitabina/tenofovir disoproxil en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad). Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas de tenofovir en estado estacionario en 8 pacientes adolescentes (de 12 a < 18 años), infectados por el VIH-1, con un peso corporal  $\geq 35$  kg y en 23 niños de 2 a < 12 años infectados por el VIH-1. La exposición al tenofovir alcanzada en estos pacientes pediátricos que recibieron dosis diarias por vía oral de tenofovir disoproxil de 245 mg o de 6,5 mg/kg de peso corporal de tenofovir disoproxil hasta una dosis máxima de 245 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron dosis una vez al día de 245 mg de tenofovir disoproxil. No se han hecho estudios de farmacocinética con tenofovir disoproxil en niños menores de 2 años. En general, la farmacocinética de emtricitabina en lactantes, niños y adolescentes (de 4 meses a 18 años) es similar a la observada en adultos.

#### Insuficiencia renal

Existen datos farmacocinéticos limitados de emtricitabina y tenofovir tras la coadministración de las preparaciones separadas o como emtricitabina/tenofovir disoproxil, en pacientes con insuficiencia renal.

Los parámetros farmacocinéticos principalmente se determinaron después de la administración de dosis únicas de emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxil 245 mg a sujetos no infectados por VIH con varios grados de insuficiencia renal. El grado de insuficiencia renal se definió de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal (CrCl) (función renal normal cuando el CrCl  $> 80$  ml/min; insuficiencia leve con CrCl = 50–79 ml/min; insuficiencia moderada con CrCl = 30–49 ml/min, e insuficiencia grave con CrCl = 10–29 ml/min).

La media (%CV) de exposición al fármaco emtricitabina aumentó de 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  en sujetos con una función renal normal, a 20 (6%) microgramos  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 25 (23%) microgramos  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y 34 (6%) microgramos ( $\mu\text{g}$ )  $\cdot\text{h}/\text{ml}$ , en aquellos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente. La exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  en sujetos con función renal normal, hasta 3.064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 6.009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y 15.985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. El incremento del intervalo de dosis para emtricitabina/tenofovir disoproxil en pacientes infectados por VIH-1 con insuficiencia renal moderada se espera que dé lugar a concentraciones plasmáticas más altas y a menores niveles de C<sub>min</sub> en comparación con pacientes con función renal normal. En sujetos con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis, la exposición al fármaco entre las diálisis aumenta sustancialmente después de 72 horas a 53 (19%) microgramos ( $\mu\text{g}$ )  $\cdot\text{h}/\text{ml}$  de emtricitabina, y después de 48 horas a 42.857 (29%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  de tenofovir.

Se realizó un pequeño estudio clínico para evaluar la seguridad, actividad antiviral y farmacocinética de tenofovir disoproxil en combinación con emtricitabina en pacientes infectados por VIH con insuficiencia renal. Un subgrupo de pacientes con aclaramiento de creatinina basal entre 50 y 60 ml/min, que recibieron una dosis diaria, tuvieron un incremento de 2 a 4 veces en exposición a tenofovir y un empeoramiento en la función renal.

#### Insuficiencia hepática

La farmacocinética de emtricitabina/tenofovir disoproxil no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática.

No se ha investigado la farmacocinética de emtricitabina en personas no infectadas por el VHB con diferentes grados de insuficiencia hepática. En general, la farmacocinética de emtricitabina en sujetos infectados por el VHB se asemejó a la de las personas sanas y a la de los pacientes infectados por el VIH.

Una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxil se administró a sujetos no infectados por el VIH, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación de Child–Pugh–Turcotte (CPT). Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, lo cual sugiere que no se requiere ajuste de dosis en estos sujetos. La media (%CV) de los valores de tenofovir de  $C_{\max}$  y  $AUC_{0-\infty}$  fue 223 (34,8%) ng/ml y 2.050 (50,8%) ng•h/ml, respectivamente, en sujetos normales, comparada con 289 (46,0%) ng/ml y 2.310 (43,5%) ng•h/ml en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24,8%) ng/ml y 2.740 (44,0%) ng•h/ml en sujetos con insuficiencia hepática grave.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

*Emtricitabina:* Los datos de los estudios no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

*Tenofovir disoproxil:* Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad de tenofovir disoproxil no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyen toxicidad renal y ósea y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la DMO (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes se produjo a exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición en los pacientes pediátricos o adultos; se produjo toxicidad ósea en monos infectados jóvenes, a exposiciones muy altas después de la administración por vía subcutánea ( $\geq 40$  veces la exposición en los pacientes). Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la DMO ósea.

Se han realizado estudios de genotoxicidad que revelaron resultados positivos en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, resultados equívocos en una de las cepas usadas en el test de Ames y resultados ligeramente positivos en un test de SDA en hepatocitos primarios de rata. Sin embargo, el resultado fue negativo en un ensayo *in vivo* del micronúcleo de la médula ósea de ratón.

Los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones sólo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales a una dosis extremadamente alta en ratones. Estos tumores no parecen ser de relevancia para humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, el tenofovir disoproxil redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri- y postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

*Combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil:* Estudios de genotoxicidad y de toxicidad a dosis repetidas, de un mes o menos, con la combinación de estos dos componentes encontraron que no se produjo exacerbación de los efectos toxicológicos en comparación con los estudios de los componentes por separado.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Almidón pregelatinizado

Croscarmelosa sódica  
Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Estearil fumarato sódico  
Ácido esteárico

Cubierta pelicular:

Hipromelosa 5 cP  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol  
Laca de aluminio índigo carmín (E132)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años

Periodo de validez tras la apertura del frasco: 1 mes.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

### *Blisters*

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y la luz.

### *Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE)*

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad y la luz.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

### *Blister*

Blister de OPA/Al/PE+DES/ - Lámina de aluminio.  
Tamaño del envase: 28 y 84 comprimidos recubiertos con película.

### *Frasco HDPE*

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un cierre de seguridad de polipropileno con un secante de gel de sílice.  
Tamaño del envase: 30 comprimidos recubiertos con película (1x30) y 90 comprimidos recubiertos con película (3x30).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*Blíster*

28 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1182/001

84 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1182/003

*frasco*

30 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1182/004

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 28/abril/2017

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



#### **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe indicar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote.

#### **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

#### **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

#### **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe garantizar que todos los médicos, que esperan prescribir/utilizar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. en pacientes adultos, reciban

un material informativo para médicos que contenga el Resumen de las Características del Producto y un folleto informativo adecuado, tal como se detalla a continuación:

- Folleto informativo renal del VIH

El folleto informativo renal del VIH debe incluir los siguientes mensajes clave:

- Que existe un mayor riesgo de enfermedad renal en los pacientes infectados por VIH asociado a los productos que contienen tenofovir disoproxil como Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Que Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sólo se debe utilizar en pacientes con función renal alterada si se considera que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales
- Que debe evitarse el uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. con el uso concomitante o reciente de nefrotóxicos. Si se usa Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. con fármacos nefrotóxicos, la función renal debe monitorizarse estrechamente de acuerdo con la pauta recomendada
- Que debe evaluarse la función renal de los pacientes en el periodo basal antes de iniciar el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- La importancia de un control regular de la función renal durante el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Pauta recomendada para el control de la función renal teniendo en cuenta la presencia o ausencia de factores de riesgo adicionales para la insuficiencia renal
- Instrucciones sobre el uso de la regla de cálculo del aclaramiento de creatinina

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**CAJA EXTERIOR / para blíster y botella**

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxil (equivalente a 300,7 mg de tenofovir disoproxil succinato o 136 mg de tenofovir).

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.

Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

*Para blíster:*

28 comprimidos recubiertos con película

84 comprimidos recubiertos con película

*Para frascos:*

30 comprimidos recubiertos con película.

90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

*Para frasco*

Periodo de validez después de la primera apertura del frasco: 1 mes.

*Fecha de apertura:*

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

*Para blister*

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y la luz.

*Para frasco*

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad y la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*para blister:*

28 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1182/001

84 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1182/003

*para frasco:*

30 comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) comprimidos recubiertos con película: EU/1/17/1182/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

PC:  
SN:  
NN:

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS</b>
---

<b>BLÍSTER (OPA/AI/PE+DES-LÁMINA DE ALUMINIO)</b>
---

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil

<b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
---

KRKA

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

CAD

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lote

<b>5. OTROS</b>
-----------------



## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

### **ETIQUETA DEL FRASCO**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxil (equivalente a 300,7 mg de tenofovir disoproxil succinato o 136 mg de tenofovir).

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato.

Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

30 comprimidos recubiertos con película

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Periodo de validez después de la primera apertura del frasco: 1 mes.

Fecha de apertura:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad y la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN****13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Cómo tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. y para qué se utiliza

**Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene dos principios activos, *emtricitabina* y *tenofovir disoproxil*.** Ambos principios activos son fármacos *antirretrovirales* que se utilizan para tratar la infección por VIH. Emtricitabina es un *inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido* y tenofovir es un *inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido*. Se conocen generalmente con el nombre de ITIAN y actúan interfiriendo en el trabajo normal de una enzima (transcriptasa inversa) que es esencial para que el virus se reproduzca.

- **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se utiliza para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana de tipo 1 (VIH-1)** en adultos de 18 años o mayores.
- Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se debe usar siempre combinando otros medicamentos para tratar la infección por VIH.
- Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se puede administrar en lugar de emtricitabina y tenofovir disoproxil utilizados por separado a las mismas dosis.

**Las personas que están infectadas por VIH aún pueden transmitir el VIH** a los demás mientras estén tomando este medicamento, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

**Este medicamento no es una cura para la infección por VIH.** Mientras usted esté tomando Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por VIH.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.:

**No tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. si es alérgico** a emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil succinato, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

→ Si le sucede esto, llame a su médico inmediatamente.

## Advertencias y precauciones

### Cuando tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. para tratar el VIH:

- **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. puede afectar a sus riñones.** Antes y durante el tratamiento, su médico puede solicitarle que se haga unos análisis de sangre para medir el funcionamiento de sus riñones. Si ha tenido enfermedad renal, o si los análisis han mostrado problemas renales, dígaselo a su médico. Si tiene problemas de riñón, su médico puede aconsejarle que deje de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. o, si ya tiene VIH, tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. con menos frecuencia. Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no está recomendado si usted tiene una enfermedad grave en sus riñones o está en diálisis.

Pueden también ocurrir problemas en los huesos (a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

- **Hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.** Los pacientes infectados con VIH, que también tienen enfermedad hepática (incluyendo hepatitis crónica B ó C), tratados con antirretrovirales, tienen un riesgo mayor de complicaciones hepáticas graves y potencialmente fatales. Si usted tiene hepatitis B o C, su médico considerará cuidadosamente el mejor régimen de tratamiento para usted.
- **Conozca el estado de su infección por el virus de la hepatitis B (VHB)** antes de empezar a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Si usted tiene VHB, existe un riesgo grave de sufrir problemas hepáticos cuando deje de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., independientemente de si también tiene VIH. Es importante no dejar de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sin consultar a su médico: ver sección 3, *No deje de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.*
- **Si usted tiene más de 65 años, dígaselo a su médico.** Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad.
- **Consulte a su médico si usted es intolerante a la lactosa** (ver Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene lactosa más adelante en esta sección).

### Niños y adolescentes

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. no se debe administrar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

### Otros medicamentos y Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

**No tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.** si ya está tomando otros medicamentos que contienen los componentes de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabina y tenofovir disoproxil) o cualquier otro medicamento antiviral que contenga tenofovir alafenamida, lamivudina o adefovir dipivoxil.

**Toma de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. con otros medicamentos que puedan dañar sus riñones:** es especialmente importante que le diga a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos. Incluyendo:

- aminoglucósidos (para infección bacteriana)
- amfotericina B (para infección fúngica)

- foscarnet (para infección viral)
- ganciclovir (para infección viral)
- pentamidina (para infecciones)
- vancomicina (para infección bacteriana)
- interleucina-2 (para tratar el cáncer)
- cidofovir (para infección viral)
- antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, para aliviar dolores óseos o musculares)

Si está tomando otro medicamento antiviral llamado inhibidor de la proteasa para tratar el VIH, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre para controlar estrechamente su función renal.

**También es importante que informe a su médico** si está tomando ledipasvir/sofosbuvir para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

**Toma de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. con otros medicamentos que contienen didanosina (para el tratamiento de la infección por VIH):** Tomando Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. con otros medicamentos antivirales que contienen didanosina pueden aumentarse los niveles de didanosina en su sangre y puede reducir el recuento de células CD4. Cuando se toman juntos medicamentos que contienen tenofovir disoproxil y didanosina, se han comunicado en raras ocasiones inflamación del páncreas y acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre) en algunos casos mortales. Su médico considerará cuidadosamente si tratarle con combinaciones de tenofovir y didanosina

→ **Informe a su médico** si está tomando cualquiera de estos medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

#### **Toma de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. con alimentos y bebidas**

- Cuando sea posible, Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. debe tomarse con alimentos.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Aunque hay pocos datos clínicos del uso de emtricitabina/tenofovir disoproxil en mujeres embarazadas, por lo general no se utiliza salvo que sea absolutamente necesario.
- Si es una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., debe utilizar un método eficaz de contracepción para evitar quedarse embarazada.
- Si se queda embarazada, o planea quedarse embarazada, pregunte a su médico acerca de los riesgos y beneficios potenciales de la terapia con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. para usted y para su hijo.

Si ha estado tomando Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su hijo. En niños cuyas madres tomaron ITIANs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH pesó más que el riesgo de los efectos secundarios.

- **No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d..** Esto se debe a que los principios activos de este medicamento pasan a la leche materna.

- Si es una mujer que presenta infección por VIH se recomienda que no dé el pecho, para evitar que pase el virus al niño a través de la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. puede causar mareos. Si nota mareos durante el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

### **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene lactosa**

Si se le han dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento

### **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

## **3. Cómo tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- **Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento** indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **La dosis recomendada de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. es:**

- **Adultos:** un comprimido al día. Cuando sea posible, Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. se debe tomar con alimentos.

Si tiene dificultad para tragar, puede usar la punta de una cuchara para machacar el comprimido. Entonces, mezcle el polvo con aproximadamente 100 ml de agua (medio vaso), zumo de naranja o de uva, y bébalo inmediatamente.

- **Tome siempre la dosis recomendada por su médico.** Esto es para asegurar que su medicamento sea completamente efectivo, y para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento. No cambie la dosis salvo que su médico le diga que lo haga.
- Su médico le prescribirá Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. con otros medicamentos antirretrovirales. Consulte los prospectos de los otros antirretrovirales para saber cómo tomar dichos medicamentos.

Consulte a su médico si tiene alguna pregunta sobre cómo prevenir el contagio del VIH o prevenir su transmisión a otras personas.

### **Si toma más Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. del que debe**

Si tomó accidentalmente más de la dosis recomendada de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., consulte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

### **Si olvidó una dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Es importante que no olvide una dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

- **Si se da cuenta en el plazo de 12 horas** desde el momento en que toma Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. habitualmente, tome el comprimido lo antes posible, preferiblemente con alimentos, y luego tome la dosis siguiente a su hora habitual.

- **Si han pasado 12 horas o más** desde el momento en que toma Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. habitualmente, no se tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis, preferiblemente con alimentos, a su hora habitual.

**Si vomita antes de que transcurra 1 hora tras haber tomado Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**, tome otro comprimido. Usted no necesita tomar otro comprimido si vomitó más de una hora después de la toma de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

**Si interrumpe el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- Suspender el tratamiento puede reducir la eficacia de la terapia contra el VIH recomendada por su médico.

→ **No interrumpa el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sin consultar con su médico.**

- **Si tiene hepatitis B**, es especialmente importante no suspender su tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sin antes hablar con su médico. Puede necesitar hacerse análisis de sangre durante varios meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda suspender el tratamiento ya que esto puede producir un empeoramiento de su hepatitis, que puede ser potencialmente mortal.

→ **Hable con su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por virus de la hepatitis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Posibles efectos adversos graves:**

- **La acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre)** es un efecto adverso raro, pero potencialmente mortal. La acidosis láctica es más frecuente en mujeres, especialmente si tienen sobrepeso, y en personas con enfermedad hepática. Los siguientes pueden ser signos de acidosis láctica:
  - respiración profunda y rápida
  - somnolencia
  - náuseas, vómitos
  - dolor de estómago

→ **Si piensa que puede tener acidosis láctica, busque atención médica inmediatamente.**

- **Cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por VIH (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones que se producen en personas con un sistema inmunitario débil), pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejora de la respuesta inmunitaria del cuerpo, lo que permite que el cuerpo luche contra las infecciones que pueden estar presentes sin ningún síntoma aparente.
- También pueden aparecer **trastornos autoinmunitarios**, cuando el sistema inmunitario ataca al tejido corporal sano, después de empezar a tomar medicamentos para tratar la infección por



VIH. Los trastornos autoinmunitarios se pueden producir muchos meses después de iniciar el tratamiento. Preste atención a cualquier síntoma de infección u otros síntomas como:

- debilidad muscular
- debilidad que empieza en las manos y los pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo
- palpitaciones, temblor o hiperactividad

→ Si nota estos o cualquier síntoma de inflamación o infección, busque atención médica inmediatamente.

#### **Posibles efectos adversos:**

##### **Efectos adversos muy frecuentes**

*(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- diarrea, vómitos, ganas de vomitar (náuseas)
- mareos, dolor de cabeza
- erupción
- sensación de debilidad

*Los análisis también pueden mostrar:*

- disminución de los fosfatos en sangre
- elevación de la creatinina quinasa

##### **Efectos adversos frecuentes**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- dolor, dolor de estómago
- dificultades para dormir, sueños anormales
- problemas digestivos con molestias después de las comidas, sentirse hinchado (gases), flatulencia
- erupciones (incluyendo manchas o granos rojos a veces con ampollas e hinchazón de la piel), que pueden ser reacciones alérgicas, picazón, cambios en el color de la piel como oscurecimiento de la piel en parches
- otras reacciones alérgicas, tales como respirar con dificultad, hinchazón o sentirse ligeramente mareado

*Los análisis también pueden mostrar:*

- baja cantidad de glóbulos blancos (una cantidad reducida de glóbulos blancos puede hacerle más propenso a las infecciones)
- aumento de los triglicéridos (ácidos grasos), bilis o azúcar en sangre
- problemas con el hígado y el páncreas

##### **Efectos adversos poco frecuentes**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- dolor en el abdomen (barriga) causado por inflamación del páncreas
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- anemia (baja cantidad de glóbulos rojos)
- rotura muscular, dolor muscular o debilidad muscular que pueden aparecer en caso de daño en las células del túbulo renal

*Los análisis también pueden mostrar:*

- disminución de los niveles de potasio en sangre
- aumento de creatinina en sangre
- cambios en su orina

##### **Efectos adversos raros**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)*

- acidosis láctica (ver Posibles efectos adversos graves)
- hígado graso
- piel u ojos amarillos, picor, o dolor en el abdomen (barriga) causado por inflamación del hígado
- inflamación del riñón, aumento del volumen de orina y sensación de sed, fallo renal, daño en las células del túbulo renal
- debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas)
- dolor de espalda por problemas renales

El daño en las células del túbulo renal se puede asociar a rotura muscular, debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas), dolor muscular, debilidad muscular y disminución de los niveles de potasio o de fosfato en sangre.

→ **Si nota cualquier efecto adverso mencionado anteriormente o si alguno de los efectos adversos empeora**, hable con su médico o farmacéutico.

Se desconoce la frecuencia de los siguientes efectos adversos.

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes que toman medicamentos antirretrovirales combinados como Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Tomar este tipo de medicamentos durante mucho tiempo, tomar corticosteroides, consumir alcohol, tener un sistema inmunitario muy débil y tener sobrepeso, pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Son signos de osteonecrosis:
  - rigidez articular
  - molestias o dolor articular (especialmente en cadera, rodilla y hombro)
  - dificultad de movimiento

→ **Si nota cualquiera de estos síntomas, hable con su médico.**

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

### *Blisters*

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Almacenar en el blíster original para protegerlo de la humedad y la luz.

### *Frasco*

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad y la luz.

Periodo de validez después de la primera apertura del frasco: 1 mes.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- Los principios activos son emtricitabina y tenofovir disoproxil.  
Cada comprimido recubierto con película, de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d., contiene 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxil (equivalente a 300,7 mg de tenofovir disoproxil succinato o a 136 mg de tenofovir).
- Los demás componentes son:  
*Núcleo:* almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico.  
*Cubierta pelicular:* hipromelosa 5 cP, dióxido de titanio (E171), macrogol, laca de aluminio índigo carmín (E132). Ver sección 2 "Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene lactosa".

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son de color azul, ovalados, biconvexos, de dimensiones 20 mm x 10 mm.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. está disponible en cajas de 28 y 84 comprimidos recubiertos con película en blísters.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka d.d. está disponible también en frascos de 30 comprimidos, y lleva integrado un desecante de gel de sílice, que ayuda a proteger sus comprimidos.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase: envase de 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización:**

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

### **Responsable de la fabricación:**

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)203 751 1888

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.