

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin (emtricitabinum) och 245 mg tenofovirdisoproxil (tenofovirum disoproxilum) (motsvarande 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinat eller 136 mg tenofovir).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmdragerade tabletter är blå, ovala, bikonvexa tabletter, med dimensionerna 20 mm x 10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. är avsett för antiretroviral kombinationsterapi vid behandling av hiv-1-infekterade vuxna (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling bör sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Dosering

Vuxna: En tablett en gång dagligen.

Separata beredningar av emtricitabin och tenofovirdisoproxil finns att tillgå för behandling av hiv-1-infektion om det blir nödvändigt att sätta ut eller förändra dosen av någon av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.s komponenter. Se produktresumén för dessa läkemedel.

Vid missad dos av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas ska Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tas så snart som möjligt och det normala doseringsschemat ska sedan återupptas. Vid missad dos av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. med mer än 12 timmar och det snart är dags att ta nästa dos ska den missade dosen inte tas utan det vanliga doseringsschemat ska återupptas.

Om kräkning sker inom 1 timme efter intag av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska en ny tablett tas. Om kräkning sker efter mer än 1 timme efter intag av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska inte en andra dos tas.

Särskilda populationer

Äldre: Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion: Emtricitabin och tenofovir elimineras genom renal utsöndring och exponeringen för emtricitabin och tenofovir ökar hos personer med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska endast användas till patienter med kreatininclearance (CrCl) < 80 ml/min om de potentiella fördelarna anses väga tyngre än de potentiella riskerna. Se tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dosering hos personer med nedsatt njurfunktion

	Behandling av hiv-1-infektion
Lätt nedsatt njurfunktion (CrCl 50–80 ml/min)	Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång dagligen med emtricitabin/tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.4).
Måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–49 ml/min)	Administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. var 48:e timme rekommenderas baserat på modellering av farmakokinetiska data för enkel dos för emtricitabin och tenofovirdisoproxil hos personer som inte är infekterade med hiv med varierande grader av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).
Svårt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) och hemodialyspatienter	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. rekommenderas inte eftersom lämpliga dosreduceringar inte kan uppnås med kombinationstabletten.

Nedsatt leverfunktion: Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population: Säkerhet och effekt för emtricitabin/tenofovirdisoproxil för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Oral administrering. Det är att föredra att Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. intas tillsammans med föda.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-tabletter kan lösas i ca 100 ml vatten, apelsinjuice eller druvjuice, som tas omedelbart.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Överföring av hiv: Medan effektiv viral suppression med antiretroviral terapi har visats väsentligt minska risken för sexuell överföring, kan en kvarstående risk inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Patienter med hiv-1-stammar med mutationer

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bör undvikas hos antiretroviralt behandlade patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen (se avsnitt 5.1).

Patienter med hepatit B- eller C-infektion

Hiv-1-infekterade patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar. Läkare ska konsultera aktuella riktlinjer för behandling för av hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatit B-virus (HBV) eller hepatit C-virus (HCV).

Om patienten får samtidig antiviral terapi för hepatit B eller C, se produktresumén för dessa

läkemedel. Se även nedan under ”*Användning med ledipasvir och sofosbuvir*”.

Tenofovir (disoproxil) är indicerat för behandling av HBV och emtricitabin har visat sig vara aktivt mot HBV i farmakodynamiska studier men emtricitabin/tenofovirdisoproxils säkerhet och effekt har inte specifikt fastställts hos patienter med kronisk HBV-infektion.

Utsättande av behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hos patienter med HBV kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med HBV som avbryter behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska övervakas noggrant med både kliniska och laboriemässiga kontroller under kommande månader efter avslutad behandling. Vid behov kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandling. Hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte utsättande av behandling eftersom hepatitexacerbation efter behandling kan leda till leverdekomensation.

Leversjukdom

Säkerhet och effekt för emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar har inte fastställts. Farmakokinetiken för tenofovir har studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och ingen dosjustering krävs. Farmakokinetiken för emtricitabin har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det är osannolikt att dosjusteringar av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan komma att krävas hos patienter med nedsatt leverfunktion med tanke på emtricitabins minimala levermetabolism och renala elimineringsväg (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hos hiv-1-infekterade patienter med tidigare nedsatt leverfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter bör övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos dessa patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

Effekter på njurar

Emtricitabin och tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna genom en kombination av glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatem och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenofovirdisoproxil i klinisk praxis (se avsnitt 4.8).

Innan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sätts in för behandling av hiv-1-infektion rekommenderas att kreatininclearance beräknas för alla personer.

Hos personer utan riskfaktorer för njursjukdom rekommenderas det att njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) kontrolleras efter två till fyra veckors användning, efter tre månaders användning och därefter var tredje till var sjätte månad.

Hos personer som löper risk att utveckla njursjukdom krävs tätare kontroll av njurfunktionen.

Se även nedan under ”*Samtidig administrering av andra läkemedel*”.

Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till < 50 ml/min hos patienter som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av koncentrationer av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Man bör överväga att avbryta behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hos patienter med kreatininclearance sänkt till < 50 ml/min eller serumfosfat sänkt till < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Emtricitabin/tenofovirdisoproxils renala säkerhetsprofil har endast studerats i mycket begränsad utsträckning hos hiv-1-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min). Dosintervalljusteringar rekommenderas för hiv-1-infekterade patienter med kreatininclearance 30–49 ml/min (se avsnitt 4.2). Begränsade data från kliniska studier tyder på att det förlängda dosintervallet inte är optimalt och kan leda till ökad toxicitet och möjligen inadekvat effekt. Vidare i en liten klinisk studie hade en delgrupp med patienter med kreatininclearance mellan 50 och 60 ml/min, som fick tenofovirdisoproxil i kombination med emtricitabin var 24:e timme, en 2–4 gånger högre exponering för tenofovir och försämrad njurfunktion (se avsnitt 5.2). Därför måste en noggrann bedömning av nytta och risk göras när Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. används hos patienter med kreatininclearance < 60 ml/min och njurfunktionen ska övervakas noggrant.

Dessutom bör den kliniska behandlingseffekten övervakas noggrant hos patienter som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. med förlängt dosintervall. Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) och inte till patienter som behöver hemodialys eftersom lämpliga dosminskningar inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Effekter på benvävnad

Abnormiteter i benvävnad (som sällan bidrar till frakturer) kan vara förknippade med proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8). Om abnormiteter i benvävnaden misstänks ska lämplig rådgivning sökas.

I en kontrollerad klinisk studie över 144 veckor som jämförde tenofovirdisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin och efavirenz hos antiretroviralnaiva patienter observerades små minskningar av bentäthet (BMD) i höften och ryggraden i båda behandlingsgrupperna. Minskningar av BMD i ryggraden och förändringar av benvävnadens biomarkörer från baslinjen var signifikant större i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil efter 144 veckor. Minskningar av BMD i höften var signifikant större i denna grupp fram till 96 veckor. Det fanns dock ingen ökad risk för frakturer eller tecken på kliniskt relevanta abnormiteter i benvävnaden under de 144 veckorna.

I andra studier (prospektiva studier och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofovirdisoproxil som en del av en regim som innehöll en förstärkt proteashämmare. Alternativa behandlingsregimer ska övervägas för patienter med osteoporos och hög risk för frakturer.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Opportunistiska infektioner

Hiv-1-infekterade patienter som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. eller någon annan antiretroviral terapi kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer av

en hiv-infektion. Därför ska dessa patienter kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådås att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Samtidig administrering av andra läkemedel

Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. och nefrotoxiska medel inte kan undvikas bör njurfunktionen övervakas varje vecka.

Fall av akut njursvikt efter insättande av hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofovirdisoproxil och som har riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

En högre risk för nedsatt njurfunktion har rapporterats hos hiv-1-infekterade patienter som får tenofovirdisoproxil i kombination med en ritonavir- eller kobicistatförstärkt proteashämmare. Noggrann övervakning av njurfunktionen krävs hos dessa patienter (se avsnitt 4.5). Hos hiv-1-infekterade patienter med renala riskfaktorer bör samtidig administrering av tenofovirdisoproxil med en förstärkt proteashämmare övervägas omsorgsfullt.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid eller andra cytidinanaloger såsom lamivudin (se avsnitt 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

Användning med ledipasvir och sofosbuvir

Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och ledipasvir/sofosbuvir har visat sig öka plasmakoncentrationen av tenofovir, särskilt när läkemedlet används tillsammans med en hiv-regim som innehåller tenofovirdisoproxil och en farmakokinetisk förstärkare (ritonavir eller kobicistat). Säkerheten med tenofovirdisoproxil när läkemedlet administreras samtidigt med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare har ej fastställts. Eventuella risker och den eventuella nytta som förknippas med samtidig administrering ska beaktas, särskilt hos patienter med ökad risk för nedsatt njurfunktion. Patienter som får ledipasvir/sofosbuvir samtidigt med tenofovirdisoproxil och en förstärkt, hiv-specifik proteashämmare ska övervakas med avseende på tenofovirdisoproxilrelaterade biverkningar.

Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin:

Samtidig administrering rekommenderas inte eftersom det resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40–60 % vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-celldatalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofovirdisoproxil har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer.

Trippelbehandling med nukleosider

Man har rapporterat en hög frekvens av virologisk terapivikt och även resistensutveckling, i tidiga stadier, när tenofovirdisoproxil kombinerats med lamivudin och abakavir eller med lamivudin och didanosin, givet en gång dagligen. Det finns en nära strukturell likhet mellan lamivudin och emtricitabin samt likheter i farmakokinetiken och farmakodynamiken för dessa två medel. Därför kan samma problem observeras om Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. administreras tillsammans med en tredje nukleosidanalog.

Äldre

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil har inte studerats hos personer över 65 år. Det är mer sannolikt att personer över 65 år har nedsatt njurfunktion och försiktighet bör därför iaktas vid administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. till äldre personer.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. innehåller laktosmonohydrat. Därför bör patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. innehåller emtricitabin och tenofoviridisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Emtricitabins och tenofovirs farmakokinetik vid steady-state påverkades inte när emtricitabin och tenofoviridisoproxil administrerades tillsammans jämfört med när respektive läkemedel doserades ensamt.

In vitro och kliniska farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att potentialen för CYP450-förmedlade interaktioner mellan emtricitabin respektive tenofoviridisoproxil och andra läkemedel är låg.

Samtidig användning rekommenderas inte

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamid eller andra cytidinanaloger, såsom lamivudin (se avsnitt 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

Didanosin: Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 2).

Läkemedel som elimineras via njurarna: Eftersom emtricitabin och tenofovir elimineras främst via njurarna kan samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. och läkemedel som sätter ned njurfunktionen eller konkurrerar om aktiv tubulär sekretion (t.ex. cidofovir) höja serumkoncentrationerna av emtricitabin, tenofovir och/eller de samtidigt administrerade läkemedlen. Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotiskt läkemedel. Några exempel inkluderar men är inte begränsade till aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin-2 (se avsnitt 4.4).

Övriga interaktioner

Interaktioner mellan emtricitabin/tenofoviridisoproxil eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel visas i tabell 2 nedan (ökning visas som "↑", minskning som "↓", oförändrat som "↔", två gånger dagligen som "b.i.d." och en gång dagligen som "q.d."). Om data finns tillgängligt för 90 %-igt konfidensintervall visas det inom parentes.

Tabell 2: Interaktioner mellan de enskilda komponenterna i emtricitabin/tenofoviridisoproxil och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antiretrovirala läkemedel		
Proteashämmare		

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 till ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 till ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 till ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 till ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 till ↑ 66)	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
NRTIer		
Didanosin/ Tenofovirdisoproxil	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av	Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	CD4-celldatalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofovirdisoproxil har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer för behandling av hiv-1-infektion.	
Didanosin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Lamivudin/Tenofovirdisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % till ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 till ↓ 12) C _{min} : EB Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 till ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 till ↑ 108) C _{min} : EB	Lamivudin och Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).
Efavirenz/Tenofovirdisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 till ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 2) C _{min} : EB Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 till ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 till ↑ 22) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av efavirenz krävs.
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Virushämmande medel mot hepatit B-virus (HBV)		
Adefovirdipivoxil/ Tenofovirdisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 till ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 0) C _{min} : EB Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 till ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 till ↑ 6) C _{min} : EB	Adefovirdipivoxil och Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).
Virushämmande medel mot hepatit C-virus (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) +	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 till ↑ 121) C _{max} : ↑ 68 % (↑ 54 till ↑ 84) C _{min} : ↑ 118 % (↑ 91 till ↑ 150)	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 34 till ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45 till ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27 till ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37 till ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38 till ↑ 57)</p>	<p>tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och atazanavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta njurkontroller, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 till ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 till ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir:</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och darunavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidens intervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48 % (↑ 34 till ↑ 63) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 till ↑ 59) C _{max} : ↑ 64 % (↑ 54 till ↑ 74) C _{min} : ↑ 59 % (↑ 49 till ↑ 70)	användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 till ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 till ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 till ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 till ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 till ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 till ↑ 197)	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidens intervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 till ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (↑ 74 till ↑ 110)	kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 till ↑ 10) GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 till ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 till ↑ 45) C _{min} : ↔	Ingen dosjustering krävs.
Ribavirin/Tenofovirdisoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 till ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11 till ↑ 1) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av ribavirin krävs.
Virushämmande medel mot herpesvirus		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 till ↓ 1)	Ingen dosjustering av famciklovir krävs.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidens intervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 till ↑ 11) C _{min} : EB Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 till ↑ 1) C _{min} : EB	
Antimykobakteriella medel		
Rifampicin/Tenofovirdisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 till ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 till ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 till ↓ 9)	Ingen dosjustering krävs.
ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Norgestimat/Etinylestradiol/Tenofovirdisoproxil	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 till ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 till ↑ 24) C _{min} : EB Etinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 till ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 till ↑ 6)	Ingen dosjustering av norgestimat/etinylestradiol krävs.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Takrolimus/Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 till ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 till ↑ 9) C _{min} : EB Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 till ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 till ↓ 5) C _{min} : EB Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 till ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 till ↑ 27) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av takrolimus krävs.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon/Tenofovirdisoproxil	Metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 till ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 till ↑ 14) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av metadon krävs.

EB = ej beräknat.

¹ Data genererade från samtidig dosering med ledipasvir/sofosbuvir. Administrering med 12 timmars mellanrum gav liknande resultat.

² Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Djurstudier med emtricitabin och tenofoviridisoproxil tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan därför övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

Amning

Det har visats att emtricitabin och tenofovir utsöndras i bröstmjölke. Det finns otillräcklig information angående effekterna av emtricitabin och tenofovir på nyfödda/spädbarn. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska därför inte användas under amning.

Generellt sett, bör hiv-infekterade kvinnor enligt rekommendation inte under några omständigheter amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv till barnet.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av emtricitabin/tenofoviridisoproxil finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av emtricitabin eller tenofoviridisoproxil på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Personer som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bör dock informeras om att yrsel har rapporterats under behandling både med emtricitabin och tenofoviridisoproxil.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De oftast rapporterade biverkningar med möjligt eller troligt samband med emtricitabin och/eller tenofoviridisoproxil var illamående (12 %) och diarré (7 %) i en öppen randomiserad klinisk studie (GS-01-934), se avsnitt 5.1. Säkerhetsprofilen för emtricitabin och tenofoviridisoproxil i denna studie överensstämde med tidigare erfarenheter av de enskilda innehållsämnen när dessa vart och ett för sig gavs med andra antiretrovirala medel.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone möjligt samband med behandling tenofoviridisoproxil och emtricitabin från kliniska studier och erfarenheten efter introduktion på marknaden hos hiv-1-infekterade patienter redovisas i tabell 3 nedan för varje organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Tabell 3: Sammanfattning i tabellform av biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil och emtricitabin baserad på kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden

Frekvens	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>		
Vanliga:	neutropeni	
Mindre vanliga:	anemi ²	
<i>Immunsystemet:</i>		
Vanliga:	allergisk reaktion	
<i>Metabolism och nutrition:</i>		
Mycket vanliga:		hypofosfatemi ¹
Vanliga:	hyperglykemi, hypertriglyceridemi	
Mindre vanliga:		hypokalemi ¹
Sällsynta:		laktacidosis
<i>Psykiska störningar:</i>		
Vanliga:	insomni, onormala drömmar	

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>		
Mycket vanliga:	huvudvärk	yrsel
Vanliga:	yrsel	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen:</i>		
Mycket vanliga:	diarré, illamående	diarré, kräkningar, illamående
Vanliga:	förhöjt amylas inklusive förhöjt pankreasamylas, förhöjt serumlipas, kräkningar, buksmärta, dyspepsi	buksmärta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga:		pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>		
Vanliga:	förhöjt serumaspartatamino-transferas (ASAT) och/eller förhöjt serumalaninamino-transferas (ALAT), hyperbilirubinemi	förhöjda transaminaser
Sällsynta:		lever steatos, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>		
Mycket vanliga:		hudutslag
Vanliga:	vesikulobullösa hudutslag, pustulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag, hudutslag, pruritus, urtikaria, missfärgning av huden (ökad pigmentering) ²	
Mindre vanliga:	angioödem ³	
Sällsynta:		angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>		
Mycket vanliga:	förhöjt kreatinkinas	
Mindre vanliga:		rabdomyolys ¹ , muskelsvaghet ¹
Sällsynta:		osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{1,3} , myopati ¹
<i>Njurar och urinvägar:</i>		
Mindre vanliga:		förhöjt kreatinin, proteinuri, proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom
Sällsynta:		njursvikt (akut och kronisk), akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) ³ , nefrogen diabetes insipidus
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>		
Mycket vanliga:		asteni
Vanliga:	smärta, asteni	

¹ Denna biverkning kan förekomma som en följd av proximal renal tubulopati. Den anses inte ha något orsakssamband med tenofovirdisoproxil i frånvaro av detta tillstånd.

² Anemi var vanligt och missfärgning av huden (ökad pigmentering) var mycket vanligt när emtricitabin gavs till pediatrika patienter.

³ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden men observerades inte i randomiserade, kontrollerade kliniska studier med emtricitabin på vuxna eller pediatrika patienter med hiv eller i randomiserade kontrollerade kliniska studier med tenofovirdisoproxil eller programmet för utökad tillgång till tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som exponerats för emtricitabin i randomiserade kontrollerade kliniska studier (n = 1 563) eller tenofovirdisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n = 7 319).

Beskrivning av valda biverkningar

Nedsatt njurfunktion: Eftersom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofovirdisoproxil. Hos vissa hiv-1-infekterade patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofovirdisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baslinjen, framskriden hiv-sjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.4).

Interaktion med didanosin: Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte eftersom den resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats.

Metabola parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Osteonekros: Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. rekommenderas inte till denna population (se avsnitt 4.2).

Andra särskilda populationer

Personer med nedsatt njurfunktion: Eftersom tenofovirdisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla personer med nedsatt njurfunktion som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Patienter med samtidig hiv- och HBV- eller HCV-infektion: Biverkningsprofilen för emtricitabin och tenofovirdisoproxil hos ett begränsat antal hiv-infekterade patienter i studien GS-01-934 som samtidigt var infekterade med HBV (n = 13) eller HCV (n = 26) liknade den som har observerats hos hiv-infekterade patienter utan samtidig HBV/HCV-infektion. Som väntat i denna patientpopulation inträffade dock förhöjt ASAT och ALAT oftare än i den allmänna hiv-infekterade populationen.

Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling: Hos patienter med HBV-infektion har kliniska och laboriemässiga tecken på hepatit uppträtt efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste man övervaka personen vad gäller tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och tillämpa understödande standardbehandling efter behov.

Upp till 30 % av emtricitabindosen och cirka 10 % av tenofovirdosen kan elimineras med hemodialys. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel mot hivinfektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR03

Verkningsmekanism

Emtricitabin är en nukleosidanalog av cytidin. Tenofovirdisoproxil omvandlas *in vivo* till tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analog av adenosinmonofosfat. Både emtricitabin och tenofovir har aktivitet som är specifik för humant immunbristvirus (hiv-1 och hiv-2) och hepatit B-virus.

Emtricitabin och tenofovir är fosforylerade av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat respektive tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har visat att både emtricitabin och tenofovir kan fosforyleras helt när de kombineras i celler. Emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat hämmar hiv-1 omvänt transkriptas kompetitivt, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Både emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat är svaga hämmare av DNA-polymeraserna hos däggdjur och det förelåg inga tecken på mitokondrietoxicitet *in vitro* eller *in vivo*.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Synergistisk antiviral aktivitet observerades med kombinationen av emtricitabin och tenofovir *in vitro*. Additiva till synergistiska effekter observerades i kombinationsstudier med proteashämmare och med hämmare av hiv omvänt transkriptas (nukleosid- och icke-nukleosidanaloger).

Resistens

In vitro: Resistens har observerats *in vitro* och hos vissa hiv-1-infekterade patienter till följd av att M184V/I-mutationen utvecklas med emtricitabin eller K65R-mutationen utvecklas med tenofovir. Emtricitabinresistent virus med M184V/I-mutationen var korsresistent mot lamivudin, men behöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin. K65R-mutationen kan även selekteras av abakavir och didanosin, och resulterar i reducerad känslighet för dessa medel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovir. Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen. Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 omvänt transkriptas selekterats av tenofovir vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för abakavir, emtricitabin, lamivudin och tenofovir. Hiv-1 som uttrycker tre eller flera tymidinanalog-associerade mutationer (TAMs) som inkluderade antingen M41L eller L210W omvänd transkriptas mutation uppvisade nedsatt mottaglighet för behandling med tenofovirdisoproxil.

In vivo – behandling av hiv-1: I en öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) med patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare, utfördes genotypning på plasma-hiv-1-isolat från alla patienter med bekräftad hiv-RNA > 400 kopior/ml vecka 48, 96 eller 144 eller vid den tidpunkt då behandlingen med försöksläkemedlet utsatts i förtid. Från och med vecka 144:

- M184V/I-mutationen utvecklades i 2/19 (10,5 %) isolat analyserade från patienter i gruppen som fick emtricitabin/tenofovirdisoproxil/efavirenz och i 10/29 (34,5 %) isolat analyserade från gruppen som fick lamivudin/zidovudin/efavirenz (p-värde < 0,05, Fishers exakta test som jämförde emtricitabin-+tenofovirdisoproxil-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen för alla patienter).
- Inga analyserade virus innehöll K65R- eller K70E-mutationen.
- Genotypisk resistens mot efavirenz, främst K103N-mutationen, utvecklades hos virus från 13/19 (68 %) patienter i gruppen som fick emtricitabin/tenofovirdisoproxil/efavirenz och hos virus från 21/29 (72 %) patienter i jämförelsegruppen.

Kliniska uppgifter

I en öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) fick hiv-1-infekterade patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare emtricitabin, tenofoviridisoproxil och efavirenz givet en gång om dagen (n=255) eller en fast kombination av lamivudin och zidovudin givet två gånger om dagen och efavirenz en gång om dagen (n=254). Patienter i emtricitabin- och tenofoviridisoproxil-gruppen gavs emtricitabin/tenofoviridisoproxil och efavirenz från vecka 96 till vecka 144. Vid baslinjen hade de randomiserade grupperna likartat medianvärde för plasma-hiv-1-RNA (5,02 respektive 5,00 log₁₀ kopior/ml) och CD4-tal (233 respektive 241 celler/mm³). Det primära slutgiltiga effektmåttet för denna studie var uppnående och bibehållande av bekräftade hiv-1-RNA-koncentrationer < 400 kopior/ml över 48 veckor. Sekundära effekttanalyser över 144 veckor inkluderade den andel av patienterna som hade hiv-1-RNA-koncentrationer < 400 eller < 50 kopior/ml, och skillnad i CD4-talet från baslinjen.

Primära slutgiltiga data för 48 veckor visade att kombinationen emtricitabin, tenofoviridisoproxil och efavirenz hade överlägsen antiviral effekt jämfört med den fasta kombinationen lamivudin och zidovudin med efavirenz, som framgår av tabell 4. Sekundära slutgiltiga data för 144 veckor visas också i tabell 4.

Tabell 4: Effektdata för 48 och 144 veckor från studie GS-01-934 i vilken emtricitabin, tenofoviridisoproxil och efavirenz gavs till hiv-1-infekterade patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare

	GS-01-934 Behandling i 48 veckor		GS-01-934 Behandling i 144 veckor	
	Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil +efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil +efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz
Hiv-1-RNA < 400 kopior/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p-värde	0,002**		0,004**	
% skillnad (95 %CI)	11 % (4 % till 19 %)		13 % (4 % till 22 %)	
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml (TLOVR)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
p-värde	0,021**		0,082**	
% skillnad (95 %CI)	9 % (2 % till 17 %)		8 % (-1 % till 17 %)	
Genomsnittlig skillnad i CD4-tal från baslinje (celler/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-värde	0,002 ^a		0,089 ^a	
Skilnad (95 %CI)	32 (9 till 55)		41 (4 till 79)	

* Patienter som fick emtricitabin, tenofoviridisoproxil och efavirenz gavs emtricitabin/tenofoviridisoproxil plus efavirenz från vecka 96 till 144.

** P-värdet är baserat på Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifierat för CD4-talet vid baslinje
TLOVR=Time to Loss of Virological Response (tid till förlust av virologiskt svar)

a: Van Elteren-test

I en randomiserad klinisk studie (M02-418) behandlades också 190 vuxna som tidigare inte fått antiretroviral terapi en gång om dagen med emtricitabin och tenofoviridisoproxil i kombination med lopinavir/ritonavir en eller två gånger om dagen. I vecka 48 uppvisade 70 % respektive 64 % av patienterna hiv-1-RNA < 50 kopior/ml efter behandlingarna med lopinavir/ritonavir en respektive två

gånger om dagen. Den genomsnittliga skillnaden i CD4-tal från baslinje var +185 celler/mm³ och +196 celler/mm³ efter behandlingarna med lopinavir/ritonavir en respektive två gånger om dagen. Begränsad klinisk erfarenhet av patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion tyder på att emtricitabin eller tenofoviridisoproxil i antiretroviral kombinationsterapi för att behandla hiv-infektionen resulterar i en reduktion av HBV-DNA (3 log₁₀-reduktion respektive 4-5 log₁₀-reduktion) (se avsnitt 4.4).

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för emtricitabin/tenofoviridisoproxil för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för emtricitabin/tenofoviridisoproxil för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandlingen av hiv-1-infektion (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bioekvivalens mellan en emtricitabin/tenofoviridisoproxil filmdragerad tablett och en emtricitabin 200 mg hård kapsel och en tenofoviridisoproxil 245 mg filmdragerad tablett fastställdes efter administrering av en engångsdos till fastande friska försökspersoner. Efter oral administrering av emtricitabin/tenofoviridisoproxil till friska försökspersoner absorberas emtricitabin och tenofoviridisoproxil snabbt och tenofoviridisoproxil omvandlas till tenofovir. Maximala emtricitabin- och tenofovirkoncentrationer har observerats i serum inom 0,5-3,0 timmar efter intag på fastande mage. Administrering av emtricitabin/tenofoviridisoproxil tillsammans med en fettrik eller en lätt måltid fördröjde tidpunkten för maximala tenofovirkoncentrationer med cirka 45 minuter och ökade tenofovirs AUC och C_{max} med cirka 35 % respektive 15 %, jämfört med vid administrering på fastande mage. För att optimera absorptionen av tenofovir bör Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. helst tas tillsammans med föda.

Distribution

Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för emtricitabin och tenofovir till cirka 1,4 l/kg respektive 800 ml/kg. Efter oral administrering av emtricitabin eller tenofoviridisoproxil distribueras emtricitabin och tenofovir i stor utsträckning till hela kroppen. Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % och oberoende av koncentrationen i ett område mellan 0,02 och 200 µg/ml. Tenofovirs proteinbindning *in vitro* var mindre än 0,7 och 7,2 % till plasma- respektive serumprotein vid en tenofovirkoncentration mellan 0,01 och 25 µg/ml.

Metabolism

Emtricitabins metabolism är begränsad. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). *In vitro*-studier har visat att varken tenofoviridisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP450-enzymerna. Varken emtricitabin eller tenofovir hämmade läkemedelsmetabolismen *in vitro*, förmedlad av någon av de viktigaste humana CYP450-isoformer som är involverade i läkemedelsmetabolismen. Emtricitabin hämmade inte heller uridin-5'-difosfoglukuronyltransferas, det enzym som är ansvarigt för glukuronidering.

Eliminering

Emtricitabin utsöndras huvudsakligen via njurarna och den givna dosen återfinns fullständigt i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). Tretton procent av emtricitabindosen återfanns i urinen som tre metaboliter. Systemiskt clearance av emtricitabin var i medeltal 307 ml/min. Efter oral administrering är halveringstiden för eliminationen av emtricitabin cirka 10 timmar.

Tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna både via filtration och ett aktivt tubulärt transportsystem med cirka 70-80 % av dosen utsöndrad oförändrad i urinen efter intravenös administrering. Skenbart clearance var i medeltal cirka 307 ml/min. Njurclearance har uppskattats till cirka 210 ml/min, vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar att aktiv tubulär sekretion är en viktig del i eliminationen av tenofovir. Efter oral administrering är

halveringstiden för eliminationen av tenofovir cirka 12-18 timmar.

Äldre

Farmakokinetiska studier med emtricitabin eller tenofovir har inte utförts på äldre (över 65 år).

Kön

Farmakokinetiken av emtricitabin och tenofovir är ungefär densamma hos manliga och kvinnliga patienter.

Etnicitet

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetik för emtricitabin har observerats med avseende på etnicitet. Farmakokinetiken för tenofovir har inte särskilt studerats hos olika etniska grupper.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska studier med emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte utförts på barn och ungdomar (under 18 år). Steady-state-farmakokinetiken för tenofovir utvärderades hos 8 hiv-1-infekterade ungdomspatienter (i åldrarna 12 till < 18 år) med kroppsvikt ≥ 35 kg och hos 23 hiv-1-infekterade barn i åldrarna 2 till < 12 år. Den tenofovirexponering som uppnåddes hos dessa pediatrika patienter som fick dagliga orala doser med tenofovirdisoproxil 245 mg eller 6,5 mg/kg kroppsvikt tenofovirdisoproxil upp till en maximal dos på 245 mg liknade exponeringar som uppnåddes hos vuxna som fick doser en gång dagligen med tenofovirdisoproxil 245 mg. Inga farmakokinetiska studier har utförts med tenofovirdisoproxil hos barn under 2 år. Farmakokinetiken av emtricitabin hos spädbarn, barn och ungdomar (från 4 månader upp till 18 år) liknade i allmänhet den som observerats hos vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för emtricitabin och tenofovir efter samtidig administrering av de separata beredningarna eller som emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiska parametrar bestämdes huvudsakligen efter administrering av engångsdoser emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg till icke-hiv-infekterade försökspersoner med olika grader av nedsatt njurfunktion. Graden av nedsatt njurfunktion definierades enligt kreatininclearance (CrCl) vid studiestart (normal njurfunktion när CrCl > 80 ml/min; lätt nedsatt njurfunktion med CrCl = 50-79 ml/min; måttligt nedsatt njurfunktion med CrCl = 30-49 ml/min och svårt nedsatt njurfunktion med CrCl = 10-29 ml/min).

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för emtricitabin (% CV) från 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ till 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$, 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ respektive 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ hos försökspersoner med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion. Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ till 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$, 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ respektive 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ hos försökspersoner med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Hos hiv-1-infekterade patienter med måttligt nedsatt njurfunktion förväntas det ökade dosintervallet för emtricitabin/tenofovirdisoproxil resultera i högre maximala plasmakoncentrationer och lägre C_{min} -nivåer än hos patienter med normal njurfunktion. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Hos försökspersoner med terminal njurinsufficiens (*End Stage Renal Disease, ESRD*) i behov av hemodialys ökade läkemedelsexponeringarna mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 72 timmar till 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ för emtricitabin och under 48 timmar till 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ för tenofovir.

En liten klinisk studie utfördes för att utvärdera säkerheten, den antivirala aktiviteten och farmakokinetiken för tenofovirdisoproxil i kombination med emtricitabin hos hivinfekterade patienter med nedsatt njurfunktion. En delgrupp med patienter med kreatininclearance mellan 50 och 60 ml/min vid studiestart, som fick en dos om dagen, hade 2–4 gånger så hög exponering för tenofovir och försämrad njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Emtricitabin/tenofovirdisoproxils farmakokinetik har inte studerats hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion.

Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos icke-HBV-infekterade individer med olika grader av leverinsufficiens. I allmänhet liknade emtricitabins farmakokinetik hos HBV-infekterade individer den hos friska och hos hiv-infekterade individer.

En engångsdos av 245 mg tenofovirdisoproxil har givits till icke-hiv-infekterade försökspersoner med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt Child-Pugh-Turcotte-skalan (CPT). Tenofovirs farmakokinetik ändrades inte väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering krävs hos dessa patienter. Medelvärde (% CV) för tenofovirs C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ var 223 (34,8 %) ng/ml respektive 2 050 (50,8 %) ng•timme/ml hos patienter med normal leverfunktion, jämfört med 289 (46,0 %) ng/ml respektive 2 310 (43,5 %) ng•timme/ml hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och 305 (24,8 %) ng/ml respektive 2 740 (44,0 %) ng•timme/ml hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Emtricitabin: Gångse studier avseende emtricitabins säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Tenofovirdisoproxil: Gångse studier avseende tenofovirdisoproxilens säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Effekter sågs i studier avseende allmäntoxicitet hos råttor, hundar och apor vid exponeringar större än eller lika stora som klinisk exponering, inkluderar toxisk påverkan på njurar och skelett och en sänkning av fosfathalten i serum. Dessa effekter bedöms vara möjliga vid klinisk användning. Toxisk påverkan på skelettet diagnostiserades som osteomalaci (apor) och minskad BMD (råttor och hundar). Toxisk påverkan på skelettet hos unga vuxna råttor och hundar uppträdde vid exponeringar ≥ 5 -gånge exponeringen hos pediatrika eller vuxna patienter; toxisk påverkan på skelettet uppträdde hos juvenila infekterade apor vid mycket höga exponeringar efter subkutan administrering (≥ 40 -gånge exponeringen hos patienter). Fynden i studier på råttor och apa visade att det fanns en substansrelaterad minskning i tarmabsorption av fosfat med potentiell sekundär reduktion av BMD.

Gentoxicitetsstudier visade positiva resultat i muslymfomanalysen *in vitro*, tvetydiga resultat i en av de stammar som användes i Ames test och svagt positiva resultat i en UDS-test (*unscheduled DNA synthesis test*) på primära hepatocyter från råttor. Det var emellertid negativt i ett mikrokärntest på musbenmärg *in vivo*.

Orala karcinogenicitetsstudier på råttor och mus visade endast en låg förekomst av duodenala tumörer vid en extremt hög dos i mus. Dessa tumörer torde inte vara relevanta för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxil reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i en peri- och postnatal toxicitetsstudie vid maternellt toxiska doser.

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil: Studier med en kombination av dessa två komponenter visade ingen exacerbation av toxikologiska effekter, i gentoxicitets- eller allmäntoxicitetsstudier på minst en månad, jämfört med studier med de enskilda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Pregelatiniserad stärkelse
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstearylfumarat
Stearinsyra

Filmdragering:

Hypromellos 5 cP
Titandioxid (E171)
Makrogol
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter burkens öppnande: 1 månad

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister:

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

HDPE-burk:

Förvaras vid högst 30°C.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister

OPA/Alu/PE+DES/ - Aluminium blister.

Förpackningsstorlekar: 28 och 84 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk

Högdensitetspolyetylen (HDPE) burk med polypropylenförslutning med integrerat torkmedel av kiseldioxidgel.

Förpackningsstorlekar: 30 filmdragerade tabletter (1x30) och 90 filmdragerade tabletter (3x30).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Blister

28 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1182/001

84 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1182/003

Burk

30 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmdragerade tabletter: EU/1/17/1182/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 april 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimerande åtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att alla läkare som förväntas förskriva/använda Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. till vuxna patienter får ett utbildningspaket för läkare

som innehåller produktresumén och relevant upplysningsbroschyr enligt nedanstående beskrivning:

- Broschyr med upplysningar om njursjukdom vid hiv

Broschyren med upplysningar om njursjukdom vid hiv ska innehålla följande huvudbudskap:

- Att det föreligger en ökad risk för njursjukdom hos hiv-infekterade patienter som är förknippad med läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil, såsom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Att Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. endast ska användas till patienter med nedsatt njurfunktion om de eventuella fördelarna anses överväga de eventuella riskerna
- Att användandet av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska undvikas vid samtidig användning av eller nyligen använda nefrotoxiska läkemedel. Om Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. används ihop med njurtoxiska läkemedel ska njurfunktionen övervakas noggrant, i enlighet med rekommenderat schema.
- Att patienternas njurfunktion ska bedömas vid baslinjen, innan behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. påbörjas.
- Vikten av regelbunden övervakning av njurfunktionen under behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..
- Rekommenderat schema för övervakning av njurfunktionen med hänsyn till förekomsten eller frånvaron av ytterligare riskfaktorer för nedsatt njursjukdom.
- Instruktioner i hur instrumentet för beräkning av kreatininclearance används

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG/för blister och burk

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (motsvarande 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinat eller 136 mg tenofovir).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

för blister:

28 filmdragerade tabletter

84 filmdragerade tabletter

för burk:

30 filmdragerade tabletter

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

för burk:

Hållbarhet efter burkens öppnande: 1 månad

Datum för öppnande: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

för blister:

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

för burk:

Förvaras vid högst 30°C.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

för blister:

28 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1182/001

84 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1182/003

för burk:

30 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmdragerade tabletter: EU/1/17/1182/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER (OPA/Alu/PE+DES–Alu FOLIE)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT FÖR BURK

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (motsvarande 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinat eller 136 mg tenofovir).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Hållbarhet efter burkens öppnande: 1 månad

Datum för öppnande: _____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Hur du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. är och vad det används för

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. innehåller två aktiva substanser, *emtricitabin* och *tenofovirdisoproxil*. Båda dessa aktiva substanser är *antiretrovirala* läkemedel som används för att behandla hiv-infektion. Emtricitabin är en *omvänd transkriptashämmare av nukleosidtyp* och tenofovir är en *omvänd transkriptashämmare av nukleotidtyp*. Båda kallas emellertid allmänt NRTier och verkar genom att påverka den normala funktionen hos ett enzym (omvänt transkriptas) som viruset behöver för sin reproduktion (förökning).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. är en behandling mot humant immunbristvirus 1-infektion (hiv-1) hos vuxna 18 år och äldre.

- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska alltid tas i kombination med andra läkemedel mot hiv.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan användas i stället för separat administrering av emtricitabin och tenofovirdisoproxil i samma doser.

Personer som är hiv-positiva kan fortfarande överföra hiv-smitta när de tar detta läkemedel, trots att risken minskas med effektiv antiretroviral behandling. Diskutera nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra med din läkare.

Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

2. Vad du behöver veta innan du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Ta inte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. om du är allergisk mot emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproxilsuccinat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

→ **Om detta gäller dig, ska du informera din läkare omedelbart.**

Varningar och försiktighet

Medan du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. för behandling mot hiv:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan påverka dina njurar.** Innan och under behandlingen kan din läkare ordinera några blodprov för att mäta njurarnas funktion. Informera din läkare om du tidigare har haft njursjukdomar eller om prover har visat att du har njurproblem. Om du har njurproblem kan läkaren komma att råda dig att sluta ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. eller, om du redan har hiv, att ta tabletterna mindre ofta. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. rekommenderas inte om du har svår njursjukdom eller om du får dialys.

Skelettproblem (som ibland leder till frakturer) kan också förekomma på grund av skada på njurtubuliceller (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

- **Informera din läkare om du sedan tidigare har eller har haft en leversjukdom, inklusive hepatit.** Hiv-patienter med leversjukdom (inklusive kronisk hepatit B eller C) som behandlas med antiretroviral medel löper ökad risk för svåra och eventuellt dödliga leverkomplikationer. Om du har hepatit B eller C kommer din läkare att omsorgsfullt välja den bästa behandlingen för dig.
- **Ta reda på din hepatit B-virusstatus (HBV-status)** innan du börjar med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Om du har HBV föreligger en allvarlig risk för leverproblem när du slutar ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., vare sig du har hiv också eller inte. Det är viktigt att inte sluta ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. utan att tala med läkaren, se avsnitt 3, ”*Om du slutar att ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.*”.
- **Tala med din läkare om du är över 65 år.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. har inte studerats hos patienter över 65 års ålder.
- **Tala med din läkare om du har laktosintolerans** (se ”Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. innehåller laktos” senare i detta avsnitt.)

Barn och ungdomar

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska inte användas hos barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Ta inte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. om du redan tar andra läkemedel som innehåller komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., emtricitabin och tenofovirdisoproxil, eller andra antivirala läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Att ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. med andra läkemedel som kan skada njurarna: det är särskilt viktigt att tala om för din läkare om du tar några sådana läkemedel, inklusive

- aminoglykosider (mot bakteriell infektion)
- amfotericin B (mot svampinfektion)
- foskarnet (mot virusinfektion)
- ganciklovir (mot virusinfektion)
- pentamidin (mot infektioner)
- vankomycin (mot bakteriell infektion)
- interleukin-2 (för behandling av cancer)
- cidofovir (mot virusinfektion)
- icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat, för att lindra skelett- eller

muskelsmärta)

Om du tar andra antivirala läkemedel, så kallade proteashämmare, för behandling mot hiv kan din läkare komma att ordinera blodprover för att noggrant övervaka din njurfunktion.

Det är också viktigt att du talar om för din läkare om du tar ledipasvir/sofosbuvir för att behandla hepatit C-infektion.

Att ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. med andra läkemedel som innehåller didanosin (för behandling mot hiv-infektion): Om du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tillsammans med andra antivirala läkemedel som innehåller didanosin, kan blodnivåerna av didanosin öka och CD4-cellettalet sjunka. Sällsynta fall av bukspottkörtelinflammation och laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet), i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid samtidig behandling med läkemedel innehållande tenofovirdisoproxil och didanosin. Din läkare kommer noggrant att överväga om du kan behandlas med en kombination av tenofovir och didanosin.

→ **Tala om för läkare** om du tar något av dessa läkemedel. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. med mat och dryck

- När det är möjligt bör Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tas tillsammans med föda.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Även om det finns begränsade kliniska data om användning av emtricitabin/tenofovirdisoproxil under graviditet, används det vanligen inte om det inte är absolut nödvändigt.
- Om du är kvinna som kan bli gravid under behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., måste du använda en effektiv preventivmetod för att undvika graviditet.
- Om du blir eller om du planerar att bli gravid, måste du kontakta din läkare för att diskutera fördelar och risker av en behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. för dig och ditt barn.

Om du har tagit Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. under din graviditet, kan läkaren begära att du regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra diagnostiska undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn med en mamma som tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

- **Amma inte under behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..** Detta på grund av att de aktiva substanserna i detta läkemedel utsöndras i människans bröstmjölks.
- Om du är en hiv-infekterad kvinna ska du inte amma ditt spädbarn för att undvika överföring av hiv till barnet genom bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan orsaka yrsel. **Kör inte bil** och använd inte verktyg eller maskiner om du känner att du blir yr när du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du använder detta läkemedel.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- **Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.** Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. är:

- **Vuxna:** en tablett om dagen. När det är möjligt bör Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tas tillsammans med föda.

Om du har svårigheter att svälja kan du krossa tabletten med spetsen av en sked. Blanda sedan pulvret med cirka 100 ml (ett halvt glas) vatten, apelsinjuice eller druvjuice och drick omedelbart.

- **Ta alltid den dos som läkaren har ordinerat** för att garantera att läkemedlet är effektivt och för att minska utvecklingen av resistens mot behandlingen. Ändra inte dosen såvida inte läkaren säger åt dig att göra det.
- Din läkare kommer att skriva ut Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Läs bipacksedlarna för dessa läkemedel för att få vägledning om hur de ska tas.

Fråga din läkare om du har några frågor om hur du ska förhindra att få hiv eller överföra hiv till andra personer.

Om du har tagit för stor mängd av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Om du av misstag tar mer än den ordinerade dosen av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska du kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Spara förpackningen så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Det är viktigt att du inte missar någon dos med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

- **Om du märker det inom 12 timmar** från den tid då du brukar ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., ta tabletten, helst tillsammans med föda, så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- **Om du märker det 12 timmar eller mer efter** den tid då du brukar ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., ignorera den missade dosen. Vänta och ta nästa dos, helst tillsammans med föda, vid den vanliga tiden.

Om du kräks inom mindre än 1 timme efter en dos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., ta en ny tablett. Du behöver inte ta en ny tablett om du kräks efter mer än 1 timme efter det att du tagit Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

Om du slutar att ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

- om du slutar ta tabletterna kan effekten av den anti-hiv-behandling läkaren har rekommenderat minskas.

→ **sluta inte att ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. utan att först kontakta din läkare.**

- **Om du har kronisk hepatit B** är det särskilt viktigt att du inte avslutar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-behandlingen utan att först prata med din läkare. Du kan behöva lämna blodprover i flera månader efter avslutad behandling. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller cirros, rekommenderas inte att behandlingen avslutas eftersom detta kan leda till att hepatiten försämras, vilket kan bli livshotande.

→ **Informera din läkare omedelbart** om varje nytt och oväntat symtom som uppträder efter avslutad behandling, särskilt symtom som du vanligtvis förknippar med din hepatit B-infektion.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella allvarliga biverkningar:

- **Laktacidosis** (överskott av mjölksyra i blodet) är en sällsynt men potentiellt livshotande biverkning. Laktacidosis inträffar oftare hos kvinnor, särskilt om de är överviktiga, och hos personer med leversjukdom. Följande kan vara tecken på laktacidosis:
 - djup, snabb andning
 - dåsighet
 - illamående, kräkningar
 - buksmärta

→ **Om du tror att du kan ha laktacidosis, uppsök omedelbart läkarvård.**

- **Eventuella tecken på inflammation eller infektion.** Hos en del patienter med avancerad hiv-infektion (AIDS) och tidigare opportunistiska infektioner (infektioner som inträffar hos personer med ett svagt immunsystem) kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa snart efter det att behandling mot hiv påbörjas. Man tror att dessa symtom beror på en förbättring av kroppens immunförsvar och möjliggör för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan några synbara symtom.
- **Autoimmuna rubbningar**, när immunsystemet angriper frisk kroppsvävnad, kan också inträffa efter det att du har börjat ta mediciner för behandling av hiv-infektion. Autoimmuna rubbningar kan inträffa många månader efter det att behandlingen har inletts. Var uppmärksam på eventuella symtom på infektion eller andra symtom som:
 - muskelsvaghet
 - svaghet som börjar i händerna och fötterna och rör sig uppåt mot bålen
 - hjärklappningar, darrningar eller hyperaktivitet.

→ **Om du märker dessa eller några symtom på inflammation eller infektion, uppsök omedelbart läkarvård.**

Eventuella biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- diarré, kräkningar, illamående
- yrsel, huvudvärk
- hudutslag
- svaghetskänsla

Prover kan också visa:

- sänkning av fosfathalten i blodet
- förhöjt kreatinkinas

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- smärta, buksmärta
- sömnsvårigheter, onormala drömmar
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider, känsla av uppsvälldhet, gasbildning
- hudutslag (inklusive röda prickar eller hudfläckar ibland med blåsbildning och svullnad av huden) som kan vara allergiska reaktioner, klåda, missfärgning av huden inklusive mörka fläckar på huden
- andra allergiska reaktioner, som väsande/pipande andning, svullnad eller berusningskänsla

Prover kan också visa:

- lågt antal vita blodkroppar (en sänkning av antalet vita blodkroppar kan innebära att du är mer benägen att få infektion)
- förhöjda halter av triglycerider (fettsyror) i blodet, ökad mängd gallpigment i blodet eller förhöjt blodsocker
- lever- och bukspottkörtelbesvär

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i bukspottkörteln
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals
- anemi (långt antal röda blodkroppar)
- muskelnedbrytning, muskelsmärta eller muskelsvaghet som kan förekomma på grund av skada på njurtubuliceller

Prover kan också visa:

- sänkta kaliumhalter i blodet
- förhöjd kreatininhalt i blodet
- förändringar i urinen

Sällsynta biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- fettlever
- gul hy eller gula ögon, klåda, eller smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i levern
- njurinflammation, kissar mycket och känner dig törstig, njursvikt, skada på njurtubuliceller.
- nedsatt benhårdhet (som orsakar skelettsmärta och ibland leder till frakturer)
- ryggsmärta orsakad av njurbesvär

Skada på njurtubuliceller kan vara förenad med nedbrytning av muskler, nedsatt benhårdhet (som orsakar skelettsmärta och ibland leder till frakturer), muskelsmärta, muskelsvaghet och sänkta kalium- eller fosfathalter i blodet.

→ **Om du märker någon av ovan nämnda biverkningar eller om någon biverkning blir allvarlig ska du tala med din läkare eller apotekspersonal.**

Frekvensen för följande biverkningar är inte känd.

- **Skelettproblem.** Vissa patienter som tar antiretrovirala kombinationsläkemedel som emtricitabin/tenofoviridisoproxil kan utveckla en bensjukdom som kallas *osteonekros* (benvävnadsdöd som orsakas av förlorad blodtillförsel till benvävnaden). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla denna sjukdom är användning av denna typ av läkemedel under

lång tid, användning av kortikosteroider, användning av alkohol, mycket svagt immunsystem och övervikt. Tecken på osteonekros är:

- ledstelhet
- ledvärk och -smärta (särskilt i höftleden, knäleden och axelleden)
- svårighet att röra sig

→ **Informera läkaren om du märker några av dessa symtom.**

Under behandlingen mot hiv kan viktökning och en ökning av blodfett- och blodglukoshalten föreligga. Detta hänger delvis ihop med en förbättrad hälsa och livsstil och vad blodfetterna beträffar, ibland med själva hiv-läkemedlen. Din läkare kommer att ta prover med avseende på detta.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Blister:

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

HDPE-burk:

Förvaras vid högst 30°C.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

Hållbarhet efter burkens öppnande: 1 månad

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är emtricitabin och tenofovirdisoproxil.
En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (motsvarande 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinat eller 136 mg tenofovir).
- Övriga hjälpämnen är:
Tablettkärnan: pregelatiniserad stärkelse, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstearylfumarat, stearinsyra.
Filmdragering: hypromellos 5 cP, titandioxid (E171), makrogol, indigokarmin aluminiumlack (E132). Se avsnitt 2 "Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. innehåller laktos".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmdragerade tabletter (tablett) är blå, ovala, bikonvexa tabletter, med dimensionerna 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. finns tillgänglig i kartonger med 28 och 84 filmdragerade tabletter.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. finns även tillgänglig i burkar med 30 tabletter, med plastförslutning med integrerat torkmedel (kiseldioxidgel). Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: ytterkartonger med 1 burk med 30 filmdragerade tabletter samt 90 filmdragerade tabletter (3 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>