

**ANEXO I**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 80 mg de lactosa monohidrato.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### *Tratamiento de la infección por VIH-1*

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

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka, también, está indicado para el tratamiento de adolescentes infectados por VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

#### *Profilaxis pre-exposición (PrEP)*

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka está indicado en combinación con prácticas sexuales más seguras para la profilaxis de preexposición para reducir el riesgo de infección por VIH-1 adquirida sexualmente en adultos y adolescentes con alto riesgo (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka se debe iniciar por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

#### Posología

*Tratamiento de VIH en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con un peso de al menos 35 kg:*  
Un comprimido, administrado una vez al día.

*Prevención de VIH en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con un peso de al menos 35 kg:*

Un comprimido, administrado una vez al día.

Están disponibles preparaciones separadas de emtricitabina y tenofovir disoproxilo para el tratamiento de la infección por VIH-1 si fuera necesario suspender o modificar la dosis de uno de los componentes de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka. Consultar la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Si se omite una dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka en el plazo de 12 horas desde la hora habitual de administración, se debe tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka lo antes posible y se debe continuar con la pauta habitual de administración. Si se omite una dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka más de 12 horas y es casi la hora de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis omitida y se debe continuar con la pauta habitual de administración.

Si se vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka, se debe tomar otro comprimido. Si se vomita más de 1 hora después de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka, no se debe tomar una segunda dosis.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Adultos con insuficiencia renal*

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

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

	<b>Tratamiento de la infección por VIH-1</b>	<b>Profilaxis de pre-exposición</b>
Insuficiencia renal leve (CrCl 50-80 ml/min)	Datos limitados de estudios clínicos apoyan la administración una vez al día (ver sección 4.4).	Datos limitados de estudios clínicos apoyan la administración una vez al día en individuos no infectados por VIH-1 con CrCl 60–80 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes no infectados por VIH-1 con CrCl < 60 ml/min, ya que no se ha estudiado en esta población (ver las secciones 4.4 y 5.2).
Insuficiencia renal moderada (CrCl 30-49 ml/min)	Se recomienda la administración cada 48 horas, según la modelización de datos farmacocinéticos para emtricitabina y tenofovir disoproxilo obtenidos tras la administración de una dosis única en sujetos no infectados por VIH con diferentes grados de insuficiencia renal (ver sección 4.4).	No se recomienda en esta población.
Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis	No se recomienda ya que no se puede conseguir una adecuada reducción de dosis con el comprimido de combinación.	No se recomienda en esta población.

#### *Pacientes pediátricos con insuficiencia renal*

No se recomienda el uso en personas menores de 18 años con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilato en niños menores de 12 años (ver sección 5.2).

#### Forma de administración

Administración oral. Es preferible que Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato Krka se tome con alimentos.

El comprimido recubierto con película puede deshacerse en aproximadamente 100 ml de agua, zumo de naranja o de uva y tomarse inmediatamente.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Uso para la profilaxis de pre-exposición en individuos con estado del VIH-1 desconocido o positivo.

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

#### Transmisión de VIH

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

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

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

#### Estrategia general para la prevención de la infección por VIH-1

Emtricitabina/tenofovir disoproxilato no siempre es eficaz en la prevención del contagio de VIH-1. Se desconoce el tiempo hasta la aparición de la protección después de comenzar el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato Krka.

Solo se debe utilizar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato Krka para la profilaxis pre-exposición como parte de una estrategia general para la prevención de la infección por VIH-1 que incluya el uso de otras medidas de prevención del VIH-1 (por ejemplo, uso correcto y constante del preservativo, conocimiento del estado del VIH-1, realización de pruebas regulares para otras infecciones de transmisión sexual).

#### *Riesgo de resistencia con infección por VIH-1 no detectada*

Solo se debe utilizar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato Krka para reducir el riesgo de contraer VIH-1 en individuos no infectados por VIH confirmados (ver sección 4.3). Se debe volver a confirmar que los individuos no están infectados por VIH con frecuencia (por ejemplo, al menos cada 3 meses) con una prueba combinada de antígeno/anticuerpo mientras tomen Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato Krka para la profilaxis pre-exposición.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka, por sí solo, no constituye una pauta completa para el tratamiento del VIH-1 y han aparecido mutaciones de resistencia del VIH-1 en individuos con infección por VIH-1 no detectada que sólo estaban tomando Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka.

Si aparecen síntomas clínicos consistentes con una infección viral aguda y se sospecha de exposiciones recientes (< 1 mes) al VIH-1, se debe retrasar el uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka durante al menos un mes y volver a confirmar el estado del VIH-1 antes de iniciar el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para la profilaxis pre-exposición.

#### *Importancia de la adherencia al tratamiento*

La eficacia de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para reducir el riesgo de contraer VIH-1 está estrechamente relacionada con la adherencia al tratamiento, como muestran las concentraciones medibles del fármaco en sangre (ver sección 5.1). Se debe aconsejar a intervalos frecuentes a los individuos no infectados por VIH-1 que cumplan estrictamente la pauta de administración diaria recomendada de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka.

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

Los pacientes infectados por VIH-1 con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los médicos deben consultar las guías actuales de tratamiento del VIH para un manejo de la infección del VIH en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis pre-exposición en pacientes con VHB o VHC.

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

Tenofovir disoproxilo está indicado para el tratamiento del VHB y emtricitabina ha mostrado actividad frente a VHB en estudios farmacodinámicos, pero no se han establecido específicamente la seguridad y la eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes con infección crónica por VHB.

El abandono del tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka en pacientes infectados por VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes infectados por VHB que abandonen el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. En caso de considerarse adecuado, se debe garantizar la reanudación del tratamiento contra la hepatitis B. No se recomienda abandonar el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis ya que la exacerbación de la hepatitis tras el tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

#### Enfermedad hepática

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

Los pacientes infectados por VIH-1 con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica

activa, tienen mayor frecuencia de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

### Efectos renales y óseos en adultos

#### Efectos renales

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

#### *Monitorización renal*

Antes de iniciar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para su uso en la profilaxis pre-exposición, se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los individuos.

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

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

Ver también *Administración concomitante de otros medicamentos* a continuación.

#### *Control renal en pacientes infectados por VIH-1*

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

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

#### *Control renal en profilaxis pre-exposición*

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se ha estudiado en individuos no infectados por VIH-1 con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min y, por lo tanto, no se recomienda su uso para esta población. Si el valor del fosfato sérico es < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye < 60 ml/min en cualquier individuo que reciba Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para la profilaxis pre-exposición, la evaluación de la función renal ha de repetirse en la siguiente semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka en individuos que presentan una disminución del aclaramiento de creatinina < 60 ml/min o disminución del fosfato sérico < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

#### *Efectos óseos*

Las anomalías óseas como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez puede contribuir a fracturas, pueden estar relacionadas con la tubulopatía renal proximal provocada por tenofovir disoproxilo (ver sección 4.8).

Tenofovir disoproxilo también puede causar una reducción de la densidad mineral ósea (DMO).

Si se detectan o hay sospechas de anomalías óseas se debe realizar la consulta adecuada.

#### *Tratamiento de la Infección por VIH-1*

En un estudio clínico controlado de 144 semanas (GS-99-903) que comparaba tenofovir disoproxilo con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, se observó una pequeña disminución en la DMO de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxilo la disminución de la DMO de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fueron significativamente mayores a las 144 semanas. La disminución en la DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas en este estudio.

En otros estudios (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo como parte de una pauta que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. En general, en vista de las anomalías óseas relacionadas con tenofovir disoproxilo y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxilo en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar pautas de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

#### *Profilaxis pre-exposición*

En estudios clínicos de individuos no infectados por VIH-1, se observó una pequeña disminución de la DMO. En un estudio de 498 hombres, los cambios medios de la DMO desde el valor basal hasta la semana 24 oscilaron entre - 0,4% y - 1,0% en la cadera, la columna vertebral, el cuello femoral y el trocánter en los hombres que recibieron profilaxis diaria con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (n = 247) frente a placebo (n = 251).

#### Efectos renales y óseos en la población pediátrica

Existen dudas asociadas con los efectos renales y óseos a largo plazo de tenofovir disoproxilo durante el tratamiento de la infección por VIH-1 en la población pediátrica y sobre los efectos renales y óseos a largo plazo de emtricitabina/tenofovir cuando se usa para la profilaxis pre-exposición en adolescentes no infectados (ver sección 5.1). Además, no se puede determinar por completo la reversibilidad de la toxicidad renal tras el abandono de tenofovir disoproxilo para el tratamiento del VIH-1 o el abandono de emtricitabina/tenofovir para la profilaxis pre-exposición.

Se recomienda un enfoque multidisciplinar para sopesar la relación beneficio/riesgo del uso de emtricitabina/tenofovir para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para la profilaxis pre-

exposición, decidir la supervisión adecuada durante el tratamiento (incluida la decisión de retirar el tratamiento) y considerar caso a caso la necesidad de complementarlo.

Cuando se utilice emtricitabina/tenofovir para la profilaxis pre-exposición se debe volver a evaluar en cada visita a las personas para determinar si siguen presentando un riesgo alto de infección por VIH-1. Se debe sopesar el riesgo de infección por VIH-1 frente a los posibles efectos renales y óseos con el uso de emtricitabina/tenofovir a largo plazo.

#### *Efectos renales*

Se han notificado reacciones adversas renales compatibles con tubulopatía renal proximal en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 de 2 a < 12 años en el estudio clínico GS-US-104-0352 (ver las secciones 4.8 y 5.1).

#### *Monitorización renal*

Se debe evaluar la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del inicio de emtricitabina/tenofovir para el tratamiento del VIH-1 o la profilaxis pre-exposición, y monitorizarla durante el uso siguiendo las mismas recomendaciones que en adultos (ver más arriba).

#### *Control renal*

Si se confirma que el valor de fosfato sérico es < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) en cualquier paciente pediátrico que reciba Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka, la evaluación de la función renal ha de repetirse dentro de una semana, incluyendo mediciones de la concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Si se sospechan o detectan anomalías renales se debe consultar a un nefrólogo para considerar la interrupción del uso de emtricitabina/tenofovir. Se debe considerar también la interrupción del uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka en caso de disminución progresiva de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

#### *Administración concomitante y riesgo de toxicidad renal*

Se aplican las mismas recomendaciones que en los adultos (ver a continuación, Administración concomitante de otros medicamentos).

#### *Insuficiencia renal*

El uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka no se recomienda en menores de 18 años de edad con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

No se debe iniciar tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka en pacientes pediátricos con insuficiencia renal y se debe interrumpir en los pacientes pediátricos que desarrollen insuficiencia renal durante el uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka.

#### *Efectos óseos*

El uso de tenofovir disoproxilo puede causar una reducción de la DMO. Los efectos de los cambios en la DMO asociados a tenofovir disoproxilo sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo de futuras fracturas son imprecisos (ver sección 5.1).

Si se detectan o se sospechan anomalías óseas durante el uso de emtricitabina/tenofovir en cualquier paciente pediátrico se debe consultar a un endocrino y/o un nefrólogo.

#### Peso y parámetros metabólicos

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



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

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

### Síndrome de Reconstitución Inmune

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

### Infecciones oportunistas

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

### Osteonecrosis

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

### Administración concomitante de otros medicamentos

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

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

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

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

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

No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se administra de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético. Se deben considerar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante, particularmente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Se debe controlar a los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de forma concomitante con tenofovir disoproxilo y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo.

*Administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina*

No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina (ver sección 4.5).

#### Triple terapia con análogos de nucleósidos

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Lactosa

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

#### Sodio

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

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

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

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

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

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

##### Uso concomitante no recomendado

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

##### *Didanosina*

No se recomienda la administración concomitante de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka y didanosina (ver sección 4.4 y Tabla 2).

##### *Medicamentos eliminados por vía renal*

Puesto que emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por los riñones, la administración concomitante de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa (p. ej.: cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de emtricitabina, tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

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

##### Otras interacciones

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

#### **Tabla 2: Interacciones entre emtricitabina/tenofovir disoproxilo o su(s) componente(s) individual(es) y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 a ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 a ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 a ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (400 mg c/12 h/100 mg c/12 h/245 mg c/24 h)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 a ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 a ↑ 66)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
<b>ITIAN</b>		
Didanosina/Tenofovir disoproxilo	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina.	No se recomienda la administración concomitante de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka y didanosina (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
Didanosina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración concomitante de una dosis menor de didanosina, 250 mg, con tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altas tasas de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1
Lamivudina/Tenofovir disoproxilo	Lamivudina: AUC: ↓ 3% (↓ 8% a ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 a ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 a ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 a ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	No se deben administrar de forma concomitante Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka y lamivudina (ver sección 4.4).
Efavirenz/Tenofovir disoproxilo	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 a ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 a ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	No se requiere ajuste de dosis de efavirenz.
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis B (VHB)</b>		
Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxilo	Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 a ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 a ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 a ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	No se deben administrar de forma concomitante Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka y adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
<b>Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 a ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 a ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 a ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 a ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 a ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 a ↑ 64)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 a ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 a ↑ 57)</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 a ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 a ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
	C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 48% (↑ 34 a ↑ 63)  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 a ↑ 59) C <sub>max</sub> : ↑ 64% (↑ 54 a ↑ 74) C <sub>min</sub> : ↑ 59% (↑ 49 a ↑ 70)	(ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 a ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 a ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 a ↑ 24)  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 a ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 a ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 a ↑ 197)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
	C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rilpivirina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 a ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74 a ↑ 110)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Dolutegravir AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 a ↑ 71) C <sub>max</sub> : ↑ 61% (↑ 51 a ↑ 72) C <sub>min</sub> : ↑ 115% (↑ 105 a ↑ 126)	No se requiere ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 37 a ↑ 49)  Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 a ↑ 164) C <sub>max</sub> : ↑ 55% (↑ 41 a ↑ 71) C <sub>min</sub> : ↑ 301% (↑ 257 a ↑ 350)  Atazanavir: AUC: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.



<b>Medicamento por áreas terapéuticas</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones de fármaco</b> <b>Cambio porcentual medio en AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)</b>	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)</b>
	C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 39% (↑ 20 a ↑ 61)  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 29% (↑ 15 a ↑ 44)  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 55% (↑ 43 a ↑ 68) C <sub>min</sub> : ↑ 39% (↑ 31 a ↑ 48)	La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 a ↓ 20) C <sub>max</sub> : ↓ 38% (↓ 46 a ↓ 29)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 35 a ↓ 11) C <sub>min</sub> : ↔  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 a ↑ 44) C <sub>max</sub> : ↑ 55% (↑ 45 a ↑ 66) C <sub>min</sub> : ↑ 52% (↑ 45 a ↑ 59)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.  La combinación debe utilizarse con precaución con  monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 a ↓ 22) C <sub>max</sub> : ↓ 41% (↓ 51 a ↓ 29)  GS-331007 <sup>2</sup> :	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y

<b>Medicamento por áreas terapéuticas</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones de fármaco</b> <b>Cambio porcentual medio en AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)</b>	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)</b>
(200 mg/245 mg c/24 h)	<p>AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41 a ↓ 17)            C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43 a ↑ 85)</p> <p>Lopinavir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↑ 42% (↑ 27 a ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	<p>Sofosbuvir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↓ 21% (↓ 58 a ↑ 48)</p> <p>Emtricitabina:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:            AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 45)            C<sub>max</sub>: ↑ 46% (↑ 39 a ↑ 54)</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	<p>Cmin: ↑ 70% (↑ 61 a ↑ 79)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 a ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 a ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 a ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 a ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 a ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 a ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 a ↑ 143)</p>	Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 46)</p>	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
	C <sub>max</sub> : ↑ 44% (↑ 33 a ↑ 55) C <sub>min</sub> : ↑ 84% (↑ 76 a ↑ 92)	
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg c/24 h) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg c/24 h.) + Ritonavir (100 mg c/24 h.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C<sub>max</sub>: ↑ 72 % C<sub>min</sub>: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo no se ha establecido cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 a ↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 a ↑ 16)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 a ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Ribavirina/Tenofovir disoproxilo	Ribavirina: AUC: ↑ 26% (↑ 20 a ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 11 a ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	No se requiere ajuste de dosis de ribavirina.
<b>Fármacos antivirales contra el virus del herpes</b>		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 22 a ↑ 11) C <sub>min</sub> : NC  Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 20 a ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	No se requiere ajuste de dosis de famciclovir.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina/Tenofovir disoproxilo	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 to ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22 to ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12 to ↓ 9)	No se requiere ajuste de dosis.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Norgestimato/Etinilestradiol/Tenofovir disoproxilo	Norgestimato: AUC: ↓ 4% (↓ 32 a ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 a ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Etinilestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 a ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 a ↑ 6)	No se requiere ajuste de dosis de norgestimato/etinilestradiol.
<b>INMUNODEPRESORES</b>		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
Tacrolimus/Tenofovir disoproxilo /Emtricitabina	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 to ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 to ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 to ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 to ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 to ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 to ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	No se requiere ajuste de dosis de tacrolimus.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona/Tenofovir disoproxilo	Metadona: AUC: ↑ 5% (↓ 2 a ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 a ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	No se requiere ajuste de dosis de metadona.

NC = no calculada.

N/A = no aplicable.

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

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

<sup>3</sup> Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

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

##### Lactancia

Se ha observado que emtricitabina y tenofovir se excretan en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka no se debe utilizar durante la lactancia.

Como regla general, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no den el pecho a sus hijos bajo ningún concepto, para evitar la transmisión del VIH al lactante.

##### Fertilidad

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

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

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

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

###### *Infección por VIH-1*

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

###### *Profilaxis pre-exposición*

No se identificaron nuevas reacciones adversas a emtricitabina/tenofovir disoproxilo a partir de dos estudios aleatorizados controlados con placebo (iPrEx, Partners-PrEP), en los que 2.830 adultos no infectados por VIH-1 recibieron emtricitabina/tenofovir disoproxilo una vez al día para la profilaxis pre-exposición. Se efectuó un seguimiento de los pacientes durante una mediana de 71 semanas y 87 semanas, respectivamente. La reacción adversa más frecuente notificada en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en el estudio iPrEx fue cefalea (1%).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con tenofovir disoproxilo y emtricitabina, a partir de la experiencia en estudios clínicos y post-comercialización en pacientes infectados por VIH-1, se encuentran listadas en la Tabla 3, a continuación, según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

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

Frecuencia	Emtricitabina	Tenofovir disoproxilo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>		
Frecuentes:	neutropenia	
Poco frecuentes:	anemia <sup>2</sup>	
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>		
Frecuentes:	reacción alérgica	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>		
Muy frecuentes:		hipofosfatemia <sup>1</sup>
Frecuentes:	hiperglucemia, hipertrigliceridemia	
Poco frecuentes:		hipopotasemia <sup>1</sup>
Raras:		acidosis láctica
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>		
Frecuentes:	insomnio, sueños anormales	
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>		
Muy frecuentes:	cefalea	mareos
Frecuentes:	mareos	cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>		
Muy frecuentes:	diarrea, náuseas	diarrea, vómitos, náuseas

<b>Frecuencia</b>	<b>Emtricitabina</b>	<b>Tenofovir disoproxilo</b>
Frecuentes:	elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática, elevación de lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:		pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>		
Frecuentes:	aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (AST) y/o aumento de la alanina aminotransferasa sérica (ALT), hiperbilirrubinemia	elevación de las transaminasas
Raras:		esteatosis hepática, hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>		
Muy frecuentes:		exantema
Frecuentes:	erupción vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, alteración de coloración de la piel (hiperpigmentación) <sup>2</sup>	
Poco frecuentes:	angioedema <sup>3</sup>	
Raras:		angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>		
Muy frecuentes:	elevación de la creatinina quinasa	
Poco frecuentes:		rabdomiolisis <sup>1</sup> , debilidad muscular <sup>1</sup>
Raras:		osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) <sup>1,3</sup> , miopatía <sup>1</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>		
Poco frecuentes:		aumento de creatinina, proteinuria, tubulopatía renal proximal incluyendo síndrome de Fanconi
Raras:		fracaso renal (agudo y crónico), necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) <sup>3</sup> , diabetes insípida nefrogénica
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>		
Muy frecuentes:		astenia
Frecuentes:	dolor, astenia	

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

<sup>2</sup> Cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos, fue frecuente la anemia y fue muy frecuente las alteración de coloración de la piel (hiperpigmentación).

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

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Insuficiencia renal*

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



### *Acidosis láctica*

Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxilo solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxilo, lo que incluye desenlaces mortales.

### *Parámetros metabólicos*

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

### *Síndrome de Reconstitución Inmune*

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

### *Osteonecrosis*

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

### Población pediátrica

La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con emtricitabina se basa en la experiencia de tres estudios pediátricos (n = 169) en los que se trató a pacientes pediátricos infectados por VIH sin tratamiento previo (n = 123) y con tratamiento previo (n = 46), de entre 4 meses y 18 años, con emtricitabina combinada con otros fármacos antirretrovirales. Además de las reacciones adversas notificadas en adultos, se observó anemia (9,5%) y alteraciones de la coloración de la piel (31,8%) con mayor frecuencia en los estudios clínicos en pacientes pediátricos que en adultos (ver sección 4.8 Tabla de reacciones adversas).

La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo se basa en dos estudios aleatorizados (estudios GS-US-104-0321 y GS-US-104-0352), datos de 184 pacientes pediátricos infectados por VIH-1 (de 2 a < 18 años) que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo (n = 93) o placebo/comparador activo (n = 91) combinados con otros fármacos antirretrovirales durante 48 semanas (ver sección 5.1). Las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo fueron compatibles con las observadas en los estudios clínicos de tenofovir disoproxilo en adultos (ver las secciones 4.8 Tabla de reacciones adversas y 5.1).

Se han notificado disminuciones de la DMO en pacientes pediátricos. En los adolescentes infectados por VIH-1 (de 12 a < 18 años) las puntuaciones Z de la DMO observadas en sujetos que recibieron tenofovir disoproxilo fueron inferiores a las observadas en los sujetos que recibieron placebo. En los niños infectados por VIH-1 (de 2 a 15 años) las puntuaciones Z de la DMO observadas en sujetos que cambiaron a tenofovir disoproxilo fueron inferiores a las observadas en los sujetos que siguieron con la pauta que contenía estavudina o zidovudina (ver las secciones 4.4 y 5.1).

En el estudio GS-US-104-0352 se expusieron a tenofovir disoproxilo 89 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con una mediana de edad de 7 años (intervalo de 2 a 15 años), durante una mediana de 331 semanas. Ocho de los 89 pacientes (9,0%) abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6%) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxilo. Siete pacientes presentaron valores estimados de la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 70 y 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. De entre ellos, 3 pacientes experimentaron una disminución clínicamente significativa de la TFG estimada durante el tratamiento que mejoró después de la

interrupción de tenofovir disoproxilo.

### Otras poblaciones especiales

#### *Individuos con insuficiencia renal*

Dado que tenofovir disoproxilo puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en cualquier adulto con insuficiencia renal tratado con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2). El uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka no se recomienda en pacientes menores de 18 años de edad con insuficiencia renal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### *Pacientes coinfectados por VIH/VHB o VHC*

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

#### *Exacerbaciones de la hepatitis tras la suspensión del tratamiento*

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, se debe vigilar al individuo por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8), y administrar tratamiento de apoyo si fuera necesario.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

Emtricitabina y tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato, respectivamente. Estudios *in vitro* han mostrado que tanto emtricitabina como tenofovir pueden ser completamente fosforilados cuando se combinan juntos en las células. Emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.

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

### Actividad antiviral *in vitro*

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

### Resistencia

#### *In vitro*

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

#### *In vivo, tratamiento del VIH-1*

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

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

#### *In vivo, profilaxis pre-exposición*

Las muestras de plasma de 2 estudios clínicos de sujetos no infectados por VIH-1, iPrEx y Partners PrEP, se analizaron para 4 variantes del VIH-1 que expresan sustituciones de aminoácidos (es decir, K65R, K70E, M184V y M184I) que potencialmente confieren resistencia a tenofovir o emtricitabina. En el estudio clínico iPrEx, no se detectaron variantes del VIH-1 que expresan K65R, K70E, M184V, o M184I en el momento de la seroconversión entre los sujetos que se infectaron con el VIH-1 después del reclutamiento en el estudio. En 3 de los 10 sujetos que tenían infección aguda por VIH en el reclutamiento del estudio, se detectaron las mutaciones M184I y M184V en el VIH de 2 de los 2 sujetos en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxilato y de 1 de los 8 sujetos en el grupo de placebo.

En el estudio clínico Partners PrEP, no se detectaron variantes del VIH-1 que expresan K65R, K70E, M184V o M184I en el momento de la seroconversión entre los sujetos que se infectaron con VIH-1 durante el estudio. En 2 de 14 sujetos que tenían infección aguda por VIH en el reclutamiento del estudio, se detectó la mutación K65R en el VIH de 1 de 5 sujetos en el grupo de tenofovir disoproxilato 245 mg y se detectó mutación M184V (asociada con la resistencia a emtricitabina) en el VIH de 1 de 3

sujetos en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

### Datos clínicos

#### *Tratamiento de la infección por VIH-1*

En un estudio clínico abierto, aleatorizado (GS-01-934), pacientes adultos infectados con VIH-1 que no habían recibido antes tratamiento antirretroviral, recibieron o una pauta de tratamiento de una vez al día de emtricitabina, tenofovir disoproxilo y efavirenz (n = 255), o una combinación fija de lamivudina y zidovudina administrada dos veces al día y efavirenz una vez al día (n = 254). A los pacientes en el grupo de emtricitabina y tenofovir disoproxilo se les dio emtricitabina/tenofovir disoproxilo y efavirenz desde la semana 96 a la semana 144. En el momento basal, los grupos aleatorizados tenían similar mediana plasmática de ARN del VIH-1 (5,02 y 5,00 log<sub>10</sub> copias/ml) y recuento de CD4 (233 y 241 células/mm<sup>3</sup>). La variable primaria de eficacia para este estudio era alcanzar y mantener las concentraciones confirmadas de ARN del VIH-1 < 400 copias/ml a lo largo de 48 semanas. Los análisis de eficacia secundaria a las 144 semanas incluyeron la proporción de pacientes con concentraciones de ARN del VIH-1 < 400 ó < 50 copias/ml, y el cambio desde el nivel basal en el recuento de células CD4.

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

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

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

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

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

a: Test de Van Elteren

En un estudio clínico aleatorizado (M02-418), 190 adultos que nunca habían recibido por primera vez tratamiento antirretroviral fueron tratados una vez al día con emtricitabina y tenofovir disoproxilo en combinación con lopinavir/ritonavir dado una o dos veces al día. A las 48 semanas, el 70% y el 64% de los pacientes presentaron un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml con pautas de tratamiento diaria de una y dos tomas de lopinavir/ritonavir, respectivamente. La media del cambio en el recuento de

células CD4 desde el momento basal fue de +185 células/mm<sup>3</sup> y de +196 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente.

La experiencia clínica limitada en pacientes coinfectados con VIH y VHB sugiere que el tratamiento con emtricitabina o tenofovir disoproxilo en una terapia antirretroviral combinada para controlar la infección por VIH da como resultado una reducción en el ADN del VHB (una reducción de 3 log<sub>10</sub>, o una reducción de 4 a 5 log<sub>10</sub>, respectivamente) (ver sección 4.4).

#### *Profilaxis pre-exposición*

En el estudio iPrEx (CO-US-104-0288) se evaluó emtricitabina/tenofovir disoproxilo o placebo en 2.499 hombres (o mujeres transexuales) no infectados por VIH que practican sexo con hombres y que se consideraron de alto riesgo para contraer la infección por VIH. Se efectuó un seguimiento de 4.237 personas-año. Las características basales se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5: Población de estudio del estudio CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Placebo (n = 1.248)</b>	<b>emtricitabina/tenofovir disoproxilo (n = 1.251)</b>
<b>Edad (años), media (DE)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Raza, N (%)</b>		
Negra/afroamericana	97 (8)	117 (9)
Blanca	208 (17)	223 (18)
Mezcla/Otra	878 (70)	849 (68)
Asiática	65 (5)	62 (5)
<b>Etnia hispana/latina, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Factores de riesgo sexual en la selección</b>		
Número de parejas en las 12 semanas anteriores, media (DE)	18 (43)	18 (35)
SARNP en las 12 semanas anteriores, N (%)	753 (60)	732 (59)
SARNP con parejas VIH+ (o estado desconocido) en los 6 meses anteriores, N (%)	1.009 (81)	992 (79)
Implicación en sexo transaccional en los Últimos 6 meses, N (%)	510 (41)	517 (41)
Pareja VIH+ conocido en los Últimos 6 meses, N (%)	32 (3)	23 (2)
Serorreactividad para sífilis, N (%)	162/1.239 (13)	164/1.240 (13)
Infección sérica por el virus del herpes simple tipo 2, N (%)	430/1.243 (35)	458/1.241 (37)
Esterasa leucocitaria positiva en orina, N (%)	22 (2)	23 (2)

SARNP = sexo anal receptivo no protegido

En la Tabla 6 se muestran las incidencias de la seroconversión de VIH en general y en el subgrupo que notifica sexo anal receptivo no protegido. La eficacia se correlacionó estrechamente con la adherencia según se evaluó mediante la detección de los niveles de fármaco intracelulares o en plasma en un estudio de caso-control (Tabla 7).

**Tabla 6: Eficacia en el estudio CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Placebo</b>	<b>emtricitabina/tenofovir disoproxilo</b>	<b>Valor de p<sup>a, b</sup></b>
<b>Análisis por ITT modificado</b>			
Seroconversiones / N	83 / 1.217	48 / 1.224	0,002
Reducción del riesgo relativo (IC del 95%) <sup>b</sup>	42% (18%; 60%)		
<b>SARNP durante 12 semanas anteriores a la selección, análisis por ITT modificado</b>			
Seroconversiones / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Reducción del riesgo relativo (IC del 95%) <sup>b</sup>	52% (28%; 68%)		

<sup>a</sup> Valores de p mediante la prueba de rango logarítmico. Los valores de p de SARNP hacen referencia a la hipótesis nula de

que la eficacia difería entre los estratos de subgrupos (SARNP, no SARNP).

<sup>b</sup> Reducción del riesgo relativo calculado por ITT modificado según la nueva seroconversión, es decir, que se produce después del periodo basal durante la primera visita posterior al tratamiento (aproximadamente 1 mes después de la última dispensación del fármaco del estudio).

**Tabla 7: Eficacia y adherencia en el estudio CO-US-104-0288 (iPrEx, análisis de caso-control emparejado)**

Cohorte	Fármaco detectado	Fármaco no detectado	Reducción del riesgo relativo (IC del 95% bilateral) <sup>a</sup>
Sujetos infectados por VIH	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%; 99%)
Sujetos control emparejados no infectados por VIH	63 (44%)	81 (56%)	—

<sup>a</sup> Reducción del riesgo relativo calculada sobre la nueva seroconversión (después del periodo basal) del periodo de tratamiento de doble ciego y durante un periodo de seguimiento de 8 semanas. Sólo se evaluaron las muestras de plasma de los sujetos aleatorizados a emtricitabina/tenofovir disoproxilato para determinar niveles plasmáticos o intracelulares detectables de tenofovir disoproxilato -DP.

El estudio clínico Partners PrEP (CO-US-104-0380) evaluó emtricitabina/tenofovir disoproxilato, tenofovir disoproxilato 245 mg o placebo en 4.758 sujetos no infectados por VIH procedentes de Kenia o Uganda en parejas heterosexuales serodiscordantes. Se efectuó un seguimiento de 7.830 personas-año. Las características basales se resumen en la Tabla 8.

**Tabla 8: Población de estudio del estudio CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Placebo (n = 1.584)	Tenofovir disoproxilato 245 mg (n = 1.584)	Emtricitabina/tenofovir disoproxilato (n = 1.579)
Edad (años), mediana (Q1, Q3)	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
<b>Sexo, N (%)</b>			
Hombre	963 (61)	986 (62)	1.013 (64)
Mujer	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Características clave de la pareja, N (%) o mediana (Q1, Q3)</b>			
Casado con pareja del estudio	1.552 (98)	1.543 (97)	1.540 (98)
Años viviendo con pareja del estudio	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Años consciente de estado discordante	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

La incidencia de la seroconversión de VIH se presenta en la Tabla 9. La tasa de seroconversión del VIH-1 en los hombres fue de 0,24/100 personas-año de exposición a emtricitabina/tenofovir disoproxilato y en las mujeres fue de 0,95/100 personas-año de exposición a emtricitabina/tenofovir disoproxilato. La eficacia se correlacionó estrechamente con la adherencia según se evaluó mediante la detección de los niveles de fármaco intracelulares o en plasma, y fue mayor entre los participantes del subestudio que recibieron asesoramiento activo sobre la adherencia al tratamiento, como se muestra en la Tabla 10.

**Tabla 9: Eficacia en el estudio CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Placebo	Tenofovir disoproxilato 245 mg	Emtricitabina/tenofovir disoproxilato
<b>Seroconversiones/N<sup>a</sup></b>	<b>52/1.578</b>	<b>17/1.579</b>	<b>13/1.576</b>
Incidencia por 100 personas-año (IC del 95%)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Reducción del riesgo relativo (IC del 95%)	—	67% (44%; 81%)	75% (55%; 87%)

<sup>a</sup> Reducción del riesgo relativo calculada para la cohorte por ITT modificado según la nueva seroconversión (después del periodo basal). Se realizan comparaciones de grupos de estudio activos frente a placebo.

**Tabla 10: Eficacia y adherencia en el estudio CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

Cuantificación del fármaco de estudio	Número con Tenofovir detectado/Muestras totales (%)		Riesgo estimado para protección VIH-1: Detección frente a no detección de Tenofovir	
	Caso	Cohorte	Reducción del riesgo relativo (IC del 95%)	Valor de p
Grupo FTC/tenofovir disoproxilato	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%; 98%)	0,002
Grupo tenofovir disoproxilato	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%; 95%)	< 0,001
Subestudio de adherencia	Participantes del subestudio de adherencia <sup>b</sup>		Reducción del riesgo relativo (IC del 95%)	Valor de p
	Placebo	Tenofovir disoproxilato 245 mg +emtricitabina/tenofovir disoproxilato		
Seroconversiones/N <sup>b</sup>	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%; 100%)	< 0,001

<sup>a</sup> “Caso” = seroconvertidor VIH; “Cohorte” = 100 sujetos seleccionados aleatoriamente de cada grupo de tenofovir disoproxilato 245 mg y emtricitabina/tenofovir disoproxilato. Sólo se evaluaron las muestras de Caso o Cohorte de los pacientes aleatorizados a tenofovir disoproxilato 245 mg o a emtricitabina/tenofovir disoproxilato para los niveles de tenofovir detectables en plasma.

<sup>b</sup> Los participantes del subestudio recibieron monitorización activa de la adherencia al tratamiento, por ejemplo, visitas a casa sin previo aviso y recuento de comprimidos, y asesoramiento para mejorar el cumplimiento con el medicamento del estudio.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de emtricitabina/tenofovir en niños menores de 12 años.

#### *Tratamiento de la infección por VIH-1 en la población pediátrica*

No se han realizado estudios clínicos con emtricitabina/tenofovir disoproxilato en la población pediátrica con infección por el VIH-1.

La eficacia y seguridad clínicas de emtricitabina/tenofovir disoproxilato se han establecido a partir de los estudios realizados con emtricitabina y tenofovir disoproxilato administrados como fármacos únicos.

#### *Estudios con emtricitabina*

En lactantes y niños mayores de 4 meses, la mayoría de los pacientes que recibieron emtricitabina lograron o mantuvieron una supresión completa del ARN del VIH-1 en plasma durante 48 semanas (el 89% logró  $\leq 400$  copias/ml y el 77% logró  $\leq 50$  copias/ml).

#### *Estudios con tenofovir disoproxilato*

En el estudio GS-US-104-0321, 87 pacientes con tratamiento previo infectados por VIH-1 de 12 a < 18 años de edad se trataron con tenofovir disoproxilato (n = 45) o placebo (n = 42) combinados con una pauta de base optimizada (PBO) durante 48 semanas. Debido a las limitaciones del estudio, no se demostró un beneficio de tenofovir disoproxilato sobre placebo basado en los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 en la semana 24. Sin embargo, se espera un beneficio para la población adolescente basándose en la extrapolación de datos en adultos y datos de farmacocinética comparativa (ver sección 5.2).

En los pacientes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilato o placebo la media de la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar fue -1,004 y -0,809, y la media de la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo fue -0,866 y -0,584, respectivamente, al inicio. Los cambios medios en la semana 48 (final de la fase de doble ciego) fueron -0,215 y -0,165 en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar, y -0,254 y -0,179 en la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo para los grupos de

tenofovir disoproxilo y placebo, de forma respectiva. La tasa media de aumento de DMO fue inferior en el grupo de tenofovir disoproxilo comparado con el grupo de placebo. En la semana 48, seis adolescentes del grupo de tenofovir disoproxilo y un adolescente del grupo de placebo presentaron una pérdida significativa de DMO de la columna lumbar (definida como una pérdida de > 4%). En 28 pacientes que recibieron 96 semanas de tratamiento con tenofovir disoproxilo, las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron a -0,341 para la columna lumbar y -0,458 para todo el cuerpo.

En el estudio GS-US-104-0352 se aleatorizaron 97 pacientes con tratamiento previo de 2 a < 12 años de edad con supresión viral estable con pautas que contenían estavudina o zidovudina, para sustituir estavudina o zidovudina por tenofovir disoproxilo (n = 48) o continuar con su pauta original (n = 49) durante 48 semanas. En la semana 48 el 83% de los pacientes del grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo y el 92% de los pacientes del grupo de tratamiento de estavudina o zidovudina presentaron concentraciones de ARN del VIH-1 < 400 copias/ml. La diferencia en el porcentaje de pacientes que mantuvieron < 400 copias/ml a la semana 48 se vio principalmente influenciada por el mayor número de interrupciones en el grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo. Cuando se excluyeron los datos ausentes (missing data), el 91% de los pacientes del grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo y el 94% de los pacientes del grupo de tratamiento de estavudina o zidovudina presentaron concentraciones de ARN del VIH-1 < 400 copias/ml en la semana 48.

Se han notificado disminuciones de la DMO en pacientes pediátricos. En los pacientes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo, o estavudina o zidovudina, la media de la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar fue -1,034 y -0,498, y la media de la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo fue -0,471 y -0,386, respectivamente, al inicio. Los cambios medios en la semana 48 (final de la fase de aleatorización) fueron 0,032 y 0,087 en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar, y -0,184 y -0,027 en la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo para los grupos de tenofovir disoproxilo, y estavudina o zidovudina, de forma respectiva. La tasa media de aumento óseo de la columna lumbar en la semana 48 fue similar entre el grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo y el grupo de tratamiento de estavudina o zidovudina. El aumento óseo de todo el cuerpo fue inferior en el grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo comparado con el grupo de tratamiento de estavudina o zidovudina. Un sujeto tratado con tenofovir disoproxilo y ningún sujeto tratado con estavudina o zidovudina experimentaron una pérdida significativa de DMO de la columna lumbar (> 4%) en la semana 48. Las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron a -0,012 para la columna lumbar y -0,338 para todo el cuerpo en los 64 sujetos que fueron tratados con tenofovir disoproxilo durante 96 semanas. Las puntuaciones Z de la DMO no se ajustaron por estatura y peso.

En el estudio GS-US-104-0352, 8 de los 89 pacientes pediátricos (9,0%) expuestos a tenofovir disoproxilo abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6%) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxilo (mediana de exposición a tenofovir disoproxilo de 331 semanas).

#### *Profilaxis pre-exposición en la población pediátrica*

Se espera que la eficacia y la seguridad de emtricitabina/tenofovir para la profilaxis pre-exposición en los adolescentes que cumplan con la posología diaria sean similares a las de los adultos con el mismo nivel de adherencia al tratamiento. Los posibles efectos óseos y renales con el uso a largo plazo de emtricitabina/tenofovir para la profilaxis pre-exposición en adolescentes son imprecisos (ver sección 4.4).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La bioequivalencia de un comprimido recubierto con película de emtricitabina/tenofovir disoproxilo con una cápsula dura de emtricitabina 200 mg y un comprimido recubierto con película de tenofovir disoproxilo 245 mg, se estableció tras la administración de una dosis única a sujetos sanos en ayunas. Tras la administración oral de emtricitabina/tenofovir disoproxilo a sujetos sanos, emtricitabina y tenofovir disoproxilo se absorben rápidamente y tenofovir disoproxilo se convierte en tenofovir. Las



concentraciones máximas de emtricitabina y tenofovir se observan en suero entre 0,5 y 3,0 h de la administración en ayunas. La administración de emtricitabina/tenofovir disoproxilato con alimentos dio como resultado un retraso de aproximadamente tres cuartos de hora para alcanzar las concentraciones máximas de tenofovir y un incremento del AUC y  $C_{max}$  de tenofovir de aproximadamente 35% y 15%, respectivamente, cuando se administró con una comida muy grasa o ligera, comparado con la administración en ayunas. Para optimizar la absorción de tenofovir, se recomienda que se tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato Krka preferiblemente con alimentos.

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

Tenofovir se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70–80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento aparente de tenofovir se estima en un promedio de aproximadamente 307 ml/min. El aclaramiento renal se estima que es aproximadamente 210 ml/min, lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir. Tras la administración oral, la semivida de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas.

### Pacientes de edad avanzada

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

### Sexo

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

### Etnia

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la

etnia para la emtricitabina. No se ha estudiado específicamente la farmacocinética del tenofovir (administrado como tenofovir disoproxilo) en diferentes grupos étnicos.

### Población pediátrica

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

Dadas las exposiciones similares a emtricitabina y tenofovir (administrado como tenofovir disoproxilo) en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1 y las exposiciones similares a emtricitabina y tenofovir en los adultos infectados por el VIH-1 y los no infectados, se espera que la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir sea similar en los adolescentes infectados por el VIH-1 y en los no infectados.

### Insuficiencia renal

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

La media (%CV) de exposición al fármaco emtricitabina aumentó de 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  en sujetos con una función renal normal, a 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y 34 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , en aquellos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente. La exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  en sujetos con función renal normal, hasta 3.064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 6.009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y 15.985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

El incremento del intervalo de dosis para emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes infectados por VIH-1 con insuficiencia renal moderada se espera que dé lugar a concentraciones plasmáticas más altas y a menores niveles de  $C_{\text{min}}$  en comparación con pacientes con función renal normal. En sujetos con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis, la exposición al fármaco entre las diálisis aumenta sustancialmente después de 72 horas a 53 (19%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  de emtricitabina, y después de 48 horas a 42.857 (29%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  de tenofovir.

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

No se ha estudiado la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir (administrado como tenofovir disoproxilo) en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para hacer recomendaciones posológicas (ver las secciones 4.2 y 4.4).

## Insuficiencia hepática

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

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

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### *Emtricitabina*

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

#### *Tenofovir disoproxilo*

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

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

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

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

#### *Combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxilo*

Estudios de genotoxicidad y de toxicidad a dosis repetidas, de un mes o menos, con la combinación de estos dos componentes encontraron que no se produjo exacerbación de los efectos toxicológicos en

comparación con los estudios de los componentes por separado.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Almidón pregelatinizado  
Croscarmelosa sódica  
Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Estearil fumarato sódico  
Ácido esteárico

#### Cubierta pelicular:

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

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

Periodo de validez tras la apertura del frasco: 2 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

#### *Blisters*

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

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

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

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

#### *Blíster*

Blíster de OPA/Al/PE+DES/ - Lámina de aluminio.  
Tamaño del envase: 28, 84 comprimidos recubiertos con película y 28 x 1 comprimido recubierto con película.

#### *Frasco HDPE*

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

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

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

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

### *Blíster*

EU/1/16/1151/001 - 28 comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1151/003 - 84 comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1151/005 – 28 x 1 comprimido recubierto con película

### *frasco*

EU/1/16/1151/002 - 30 comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1151/00490 (3 x 30) - comprimidos recubiertos con película

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

Fecha de la primera autorización: 8 de diciembre de 2016

Fecha de la última renovación: 15 de septiembre de 2021

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

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

## **ANEXO II**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **- Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

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

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

### **- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

### **- Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe garantizar que todos los médicos, que esperan prescribir/utilizar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para el tratamiento de la

infección por VIH-1 en adolescentes o para la PrEP en adultos y adolescentes reciban un material informativo para médicos que contenga el Resumen de las Características del Producto y un folleto informativo adecuado, tal como se detalla a continuación:

- Folleto informativo renal pediátrico del VIH
- Folleto informativo de la PrEP para los prescriptores titulado “Información de seguridad importante para los médicos acerca de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para una indicación de profilaxis de preexposición (PrEP)”
- Lista de control de la PrEP para los prescriptores
- Folleto informativo de la PrEP para el individuo en riesgo titulado “Información importante acerca de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para reducir el riesgo de contraer la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)”
- Tarjeta recordatorio de la PrEP

#### **Folleto informativo renal pediátrico del VIH:**

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

- Que se recomiende un enfoque multidisciplinar para el tratamiento de los pacientes pediátricos
- Que existe un mayor riesgo de enfermedad renal en los pacientes infectados por VIH asociado a los medicamentos que contienen tenofovir disoproxilo, como Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka
- Que no se recomiende el uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka en pacientes pediátricos con insuficiencia renal
- Que se debe evitar el uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka con el uso concomitante o reciente de medicamentos nefrotóxicos. Si se usa Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka con medicamentos nefrotóxicos, la función renal se debe monitorizar estrechamente de acuerdo a la pauta recomendada
- Que se debe evaluar la función renal basal de los pacientes pediátricos antes de iniciar el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka
- La importancia de controlar de forma regular la función renal durante el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka
- Pauta recomendada para el control de la función renal teniendo en cuenta la presencia o ausencia de factores de riesgo adicionales para la insuficiencia renal
- Que si se confirma que el fosfato sérico es  $< 3,0$  mg/dl (0,96 mmol/l) en cualquier paciente pediátrico que reciba tenofovir disoproxilo se debe volver a evaluar la función renal en una semana. Si se detectan o se sospechan anomalías renales, se debe consultar a un nefrólogo para considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka
- Que Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka en pacientes pediátricos puede causar una reducción de la DMO y que los efectos de los cambios en la DMO asociados a Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo de futuras fracturas son imprecisos
- Que si se detectan o se sospechan anomalías óseas se debe consultar a un endocrino y/o un nefrólogo

#### **Folleto informativo de la PrEP para los prescriptores:**

- Recordatorio de la información clave de seguridad en relación al uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para la PrEP en los adultos y adolescentes
- Recordatorio de los factores que ayudan a identificar a los individuos con alto riesgo de contraer VIH-1
- Recordatorio sobre el riesgo de desarrollo de resistencia del VIH-1 al fármaco en individuos infectados por VIH-1 no diagnosticados
- Proporciona información de seguridad sobre la adherencia, las pruebas de HIV y el estado renal, óseo y del VHB

#### **Lista de control de la PrEP para los prescriptores:**



- Recordatorios para las evaluaciones/asesoramiento en la visita inicial y el seguimiento.

**Folleto informativo de la PrEP para el individuo en riesgo (que debe proporcionar el profesional sanitario):**

- Recordatorios sobre lo que el individuo debe saber antes y durante el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka para reducir el riesgo de contraer la infección por VIH
- Recordatorio sobre la importancia de una estricta adherencia a la pauta de administración recomendada
- Proporciona información sobre cómo tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka
- Proporciona información sobre los posibles efectos adversos
- Proporciona información sobre cómo conservar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Krka

**Recordatorio de la PrEP para el individuo en riesgo (que debe proporcionar el profesional sanitario):**

- Recordatorios para cumplir la pauta de administración
- Recordatorio para asistir a las visitas clínicas programadas

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

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR / para blíster y botella

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
emtricitabina/tenofovir disoproxilo

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

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

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.  
Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

*Para blíster:*

28 comprimidos recubiertos con película

84 comprimidos recubiertos con película

28 x 1 comprimido recubierto con película

*Para frascos:*

30 comprimidos recubiertos con película.

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

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

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

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

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

### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

*Para frasco*

Periodo de validez después de la primera apertura del frasco: 2 meses.

*Fecha de apertura:*

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

*Para blíster*

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

*Para frasco*

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

*para blíster:*

28 comprimidos recubiertos con película: EU/1/16/1151/001

84 comprimidos recubiertos con película: EU/1/16/1151/003

28 x 1 comprimido recubierto con película: EU/1/16/1151/005

*para frasco:*

30 comprimidos recubiertos con película: EU/1/16/1151/002

90 (3 x 30) comprimidos recubiertos con película: EU/1/16/1151/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER (OPA/AI/PE+DES-LÁMINA DE ALUMINIO)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
emtricitabina/tenofovir disoproxilo

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

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

### **ETIQUETA DEL FRASCO**

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

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
emtricitabina/tenofovir disoproxilo

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

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

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

Contiene lactosa monohidrato.  
Para mayor información consultar el prospecto.

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

30 comprimidos recubiertos con película

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

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

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

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

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

CAD  
Periodo de validez después de la primera apertura del frasco: 2 meses.  
Fecha de apertura:

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.



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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### **Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG** emtricitabina/tenofovir disoproxilo

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

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

#### **Contenido del prospecto**

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

#### **1. Qué es Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka y para qué se utiliza**

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

- **Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka se utiliza para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana de tipo 1 (VIH-1) en adultos**
- **También se utiliza para tratar el VIH en adolescentes de 12 a menos de 18 años con un peso de al menos 35 kg** y que ya han sido tratados con otros medicamentos contra el VIH que ya no son eficaces o que han causado efectos adversos.
  - Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka se debe usar siempre combinando otros medicamentos para tratar la infección por VIH.
  - Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka se puede administrar en lugar de emtricitabina y tenofovir disoproxilo utilizados por separado a las mismas dosis.

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

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

- **Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka también se utiliza para reducir el riesgo de contraer infección por VIH-1 en adultos y adolescentes de 12 a menos de 18 años con un peso de al menos 35 kg** cuando se toma a diario, en combinación con prácticas sexuales más seguras:

Ver sección 2 para consultar una lista de precauciones a tener en cuenta contra la infección por VIH.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka

**No tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para tratar el VIH o reducir el riesgo de contraer VIH:** si es alérgico a emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

→ Si este es su caso, informe a su médico inmediatamente.

**Antes de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para reducir el riesgo de contraer VIH:**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka solamente puede ayudar a reducir el riesgo de contraer VIH antes de que esté infectado.

- **Usted no debe estar infectado por VIH antes de comenzar a tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para reducir el riesgo de contraer VIH.** Se le debe realizar una prueba para garantizar que no está infectado por VIH. No tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para reducir el riesgo a menos que se haya confirmado que usted no está infectado por VIH. Las personas que tienen VIH deben tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka en combinación con otros medicamentos.

- **Muchas pruebas del VIH pueden no detectar una infección reciente.** Si contrae una enfermedad similar a la gripe, podría significar que usted se ha infectado recientemente con el VIH.

Estos pueden ser signos de infección por VIH:

- cansancio
- fiebre
- dolor articular o muscular
- dolor de cabeza
- vómitos o diarrea
- erupción
- sudores nocturnos
- tamaño agrandado de los ganglios linfáticos del cuello o la ingle

→ **Informe a su médico sobre cualquier enfermedad similar a la gripe,** ya sea en el mes anterior al inicio del tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka o en cualquier momento mientras esté tomando Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka.

### Advertencias y precauciones

**Cuando tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para reducir el riesgo de contraer VIH:**

- Tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka todos los días **para reducir su riesgo, no sólo cuando crea que ha estado en riesgo de contraer la infección por VIH.** No olvide ninguna dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka ni deje de tomarlo. Las dosis olvidadas pueden aumentar el riesgo de contraer infección por VIH.
- Se debe someter a pruebas de detección de VIH de forma regular.
- Si cree que se ha infectado con el VIH, consulte a su médico inmediatamente. Es posible que quieran hacerle más pruebas para asegurarse de que sigue sin estar infectado por VIH.
- **El uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka por sí solo puede no evitar que contraiga VIH.**

- Siempre practique sexo de la forma más segura posible. Utilice preservativos para reducir el contacto con el semen, los fluidos vaginales o la sangre.
- No comparta artículos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales, como cepillos de dientes y cuchillas de afeitarse.
- No comparta ni reutilice agujas u otras inyecciones o medicamentos.
- Se debe someter a pruebas de detección de otras infecciones de transmisión sexual como la sífilis o la gonorrea. Estas infecciones hacen que sea más fácil que pueda contraer el VIH.

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

### **Cuando tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para tratar el VIH o reducir el riesgo de contraer VIH:**

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

- Pueden ocurrir también **problemas en los huesos** (que se manifiestan como dolor de huesos persistente o que empeora y a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*). Informe a su médico si tiene dolor de huesos o fracturas.

Tenofovir disoproxilo también puede causar pérdida de masa ósea. La pérdida ósea más pronunciada se observó en estudios clínicos cuando los pacientes recibieron tratamiento para el VIH con tenofovir disoproxilo en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado.

En general, los efectos de tenofovir disoproxilo sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas en pacientes adultos y pediátricos son imprecisos.

Informe a su médico si sabe que tiene osteoporosis. Los pacientes con osteoporosis corren un mayor riesgo de sufrir fracturas.

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

## Niños y adolescentes

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka no se debe administrar en niños menores de 12 años de edad.

## Otros medicamentos y Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka

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

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

- aminoglucósidos (para infección bacteriana)
- amfotericina B (para infección fúngica)
- fosfocarnet (para infección vírica)
- ganciclovir (para infección vírica)
- pentamidina (para infecciones)
- vancomicina (para infección bacteriana)
- interleucina-2 (para tratar el cáncer)
- cidofovir (para infección vírica)
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, para aliviar dolores óseos o musculares)

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

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

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

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

## Toma de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka con alimentos y bebidas

- Cuando sea posible, Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka se debe tomar con alimentos.

## Embarazo y lactancia

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

Si ha estado tomando Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka durante su embarazo, su médico puede solicitarle análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo

de su hijo. En niños cuyas madres tomaron ITIANs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de los efectos adversos.

- **No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka.** Esto se debe a que los principios activos de este medicamento pasan a la leche materna.
- Si es una mujer que presenta infección por VIH se recomienda que no dé el pecho, para evitar que pase el virus al niño a través de la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka puede causar mareos. Si se siente mareado durante el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka, **no conduzca** ni maneje herramientas o máquinas.

### **Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka contiene sodio**

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

## **3. Cómo tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka**

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

### **La dosis recomendada de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para tratar el HIV es:**

- **Adultos:** un comprimido al día, cuando sea posible, con alimentos.
- **Adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad con un peso de al menos 35 kg:** un comprimido al día, cuando sea posible con alimentos.

### **La dosis recomendada de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para reducir el riesgo de contraer VIH es:**

- **Adultos:** un comprimido al día, cuando sea posible con alimentos.
- **Adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad con un peso de al menos 35 kg:** un comprimido al día, cuando sea posible con alimentos.

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

- **Tome siempre la dosis recomendada por su médico.** Esto es para asegurar que su medicamento sea completamente efectivo, y para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento. No cambie la dosis salvo que su médico le diga que lo haga.
- **Si está recibiendo tratamiento para la infección por VIH,** su médico le prescribirá Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka con otros medicamentos antirretrovirales. Consulte los prospectos de los otros antirretrovirales para saber cómo tomar dichos medicamentos.
- **Si está tomando Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para reducir el riesgo de contraer VIH,** tome Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka todos los días, no solo cuando crea que ha estado en riesgo de contraer la infección por VIH.

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

### **Si toma más Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka del que debe**

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

### **Si olvidó una dosis**

Es importante que no olvide ninguna dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka.

- **Si se da cuenta en menos de 12 horas** después de la hora en que toma Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka habitualmente, tome el comprimido lo antes posible, preferiblemente con alimentos, y luego tome la dosis siguiente a su hora habitual.
- **Si han pasado 12 horas o más** desde la hora en que toma Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka habitualmente, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis, preferiblemente con alimentos, a su hora habitual.

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

### **No interrumpa el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka**

- **Si toma Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para el tratamiento de la infección por VIH**, suspender el tratamiento puede reducir la eficacia de la terapia contra el VIH recomendada por su médico.
- **Si está tomando Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka para reducir el riesgo de contraer VIH**, no deje de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka ni olvide ninguna dosis. Suspender el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka, u olvidar dosis, puede aumentar el riesgo de contraer infección por VIH.
  - **No interrumpa el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka sin consultar con su médico.**
- **Si tiene hepatitis B**, es especialmente importante no suspender su tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka sin antes hablar con su médico. Puede necesitar hacerse análisis de sangre durante varios meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda suspender el tratamiento ya que esto puede producir un empeoramiento de su hepatitis, que puede ser potencialmente mortal.
  - **Informe a su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por virus de la hepatitis B.

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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



### Posibles efectos adversos graves:

- **La acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre)** es un efecto adverso raro, pero potencialmente mortal. La acidosis láctica es más frecuente en mujeres, especialmente si tienen sobrepeso, y en personas con enfermedad hepática. Los siguientes pueden ser signos de acidosis láctica:
  - respiración profunda y rápida
  - somnolencia
  - náuseas, vómitos
  - dolor de estómago**→ Si piensa que puede tener acidosis láctica, busque atención médica inmediatamente.**
  
- **Cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por VIH (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones que se producen en personas con un sistema inmunitario débil), pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejora de la respuesta inmunitaria del cuerpo, lo que permite que el cuerpo luche contra las infecciones que pueden estar presentes sin ningún síntoma aparente.
  
- También pueden aparecer **trastornos autoinmunitarios**, cuando el sistema inmunitario ataca al tejido corporal sano, después de empezar a tomar medicamentos para tratar la infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios se pueden producir muchos meses después de iniciar el tratamiento. Preste atención a cualquier síntoma de infección u otros síntomas como:
  - debilidad muscular
  - debilidad que empieza en las manos y los pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo
  - palpitaciones, temblor o hiperactividad**→ Si nota estos o cualquier síntoma de inflamación o infección, busque atención médica inmediatamente.**

### Posibles efectos adversos:

#### Efectos adversos muy frecuentes

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

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

*Los análisis también pueden mostrar:*

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

#### Efectos adversos frecuentes

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

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

*Los análisis también pueden mostrar:*

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

### **Efectos adversos poco frecuentes**

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

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

*Los análisis también pueden mostrar:*

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

### **Efectos adversos raros**

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

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

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

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

Se desconoce la frecuencia de los siguientes efectos adversos.

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

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

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

### **Otros efectos adversos en niños**

- Los niños que reciben emtricitabina sufren con mucha frecuencia cambios en la coloración de la piel, incluso

- manchas oscuras en la piel
- Los niños presentan de forma frecuente un bajo número de glóbulos rojos (anemia)
- esto puede provocar cansancio o disnea

→ **Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.**

#### **Comunicación de efectos adversos**

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

### **5. Conservación de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka**

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

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

#### *Blísters*

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

#### *Frasco*

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

Periodo de validez después de la primera apertura del frasco: 2 meses.

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

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

#### **Composición de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka**

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

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

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

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka está disponible en cajas de 28, 84 comprimidos recubiertos con película en blísters y 28 x 1 comprimido recubierto con película.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Krka está disponible también en frascos antimanipulaciones a

prueba de niños de 30 comprimidos, y lleva integrado un desecante de gel de sílice, que ayuda a proteger sus comprimidos.  
Están disponibles los siguientes tamaños de envase: envase de 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización:**

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

**Responsable de la fabricación:**

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Malta**

E. J. Busuttill 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**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**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.

Tel: + 385 1 6312 100

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**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 (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

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

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