

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni (*emtricitabinum*) og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (*tenofovirum disoproxilum*) (sem jafngildir 300,7 mg af tenófóvír tvísóproxíl súksínati, eða 136 mg af tenófóvíri).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka filmuhúðaðar töflur eru bláar, sporöskjulaga, tvíkúptar töflur, 20 mm x 10 mm að stærð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð gegn HIV-1 sýkingu

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er notað í samsettri meðferð gegn retróveirum til meðferðar á fullorðnum einstaklingum sem eru smitaðir af HIV-1 veirunni (sjá kafla 5.1).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er einnig notað til meðferðar á unglíngum sem eru smitaðir af HIV-1 veirunni, þegar NRTI ónæmi eða eiturvekanir koma í veg fyrir að hægt sé að beita fyrsta meðferðarvalkosti (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP)

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er notað samhliða öruggu kynlífi til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu sem smitast með kynlífi hjá fullorðnum og unglíngum í áhættuhópi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skal hafin af lækni með reynslu í meðferð HIV-sýkinga.

Skammtar

Meðferð gegn HIV hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veiga a.m.k. 35 kg: Ein tafla einu sinni á dag.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn HIV hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veiga a.m.k. 35 kg: Ein tafla, einu sinni á dag.

Hægt er að fá emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl sem aðskilin lyf til meðferðar á HIV-1 sýkingu ef nauðsynlegt verður að stöðva gjöf eða breyta skammti annars lyfsins í Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Vinsamlegast leitið upplýsinga um lyfin í samantekt á eiginleikum lyfs.

Ef skammtur af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gleymist innan 12 klst. frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 12 klst. hafa liðið síðan átti að taka skammtinn af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og nánast er komið að næsta skammti skal ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef uppköst eiga sér stað innan 1 klst. eftir töku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, skal taka aðra töflu. Ef uppköstin eiga sér stað meira en 1 klst. eftir töku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skal ekki taka annan skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaáætlun (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Emtrícítabín og tenófóvír skiljast út um nýru og útsetning fyrir emtrícítabíni og tenófóvíri eykst hjá einstaklingum með truflun á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Fullorðnir með skerta nýrnastarfsemi

Aðeins á að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun <80 ml/mín. ef hugsanlegur ávinningur af meðferð telst vega þyngra en hugsanleg áhætta. Sjá töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar fyrir fullorðna með skerta nýrnastarfsemi

	Meðferð á HIV-1 sýkingu	Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu
Væg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.)	Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum styðja skömmtun einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).	Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum styðja skömmtun einu sinni á dag hjá HIV-1 ósýktum einstaklingum með kreatínínúthreinsun 60-80 ml/mín. Lyfið er ekki ráðlagt handa HIV-1 ósýktum einstaklingum með kreatínínúthreinsun <60 ml/mín. þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).
Miðlungsskerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-49 ml/mín.)	Mælt er með lyfjagjöf á 48 klst. fresti samkvæmt lyfjahvarfalíkani fyrir notkun stakammts af emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl hjá einstaklingum sem ekki voru sýktir af HIV en höfðu mismunandi stig skertrar nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).	Ekki er ráðlagt að nota lyfið hjá þessum sjúklingahópi.
Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) og sjúklingar í blóðskilun	Ekki er ráðlagt að nota lyfið þar sem viðeigandi skammtaminnkun næst ekki með því að nota samsettu töfluna.	Ekki er ráðlagt að nota lyfið hjá þessum sjúklingahópi.

Börn með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá einstaklingum undir 18 ára aldri með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls hjá börnum yngri en 12 ára (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku. Æskilegt er að Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sé tekið inn með mat.

Sundra má filmuhúðuðu töflunum í u.þ.b. 100 ml af vatni, appelsínusafa eða vínberjasafa og taka samstundis.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu hjá einstaklingum þar sem óvíst er um sýkingu eða eru HIV-1 jákvæðir.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

HIV-smit

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra HIV-smit frá sýktum einstaklingum samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Sjúklingar með HIV-1 stökkbreytingar

Forðast skal að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hjá sjúklingum sem hafa fengið lyfjameðferð gegn retróveirum áður og eru með HIV-1 sem ber K65R stökkbreytinguna (sjá kafla 5.1).

Heildarforvarnir gegn HIV-1 sýkingu

Emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls er ekki alltaf árangursríkt til að koma í veg fyrir HIV-1 sýkingu. Ekki er vitað hve langur tími líður frá upphafi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gjafar og þar til það veitir vernd.

Eingöngu má nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu sem hluta af heildarforvörnum gegn HIV-1 sýkingu, þ.m.t. beitingu annarra HIV-1 forvarna (t.d. stöðug og rétt smokkanotkun, vitneskja um HIV-ástand og reglubundnar prófanir fyrir öðrum kynsjúkdómum).

Hætta á þolmyndun við ógreinda HIV-1 sýkingu

Eingöngu má nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu hjá einstaklingum sem hafa fengið staðfest að þeir séu HIV neikvæðir (sjá kafla 4.3). Staðfesta þarf að einstaklingar séu HIV neikvæðir með stuttu millibili (t.d. á 3 mánaða fresti) með samsettu mótetnavaka/mótetnaprófi meðan þeir taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eitt og sér nægir ekki til heildstæðrar meðferðar gegn HIV-1 og HIV-1 þolmyndandi stökkbreytingar hafa komið fram hjá einstaklingum með ógreinda HIV-1 sýkingu sem taka eingöngu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Ef klínísk einkenni sem tengjast bráðri veirusýkingu eru til staðar og grunur leikur á nýlegri (<1 mánuður) útsetningu fyrir HIV-1, skal fresta meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka í að minnsta kosti einn mánuð og staðfesta þarf HIV-1 neikvæðni áður en Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu er hafin.

Mikilvægi meðferðarheldni

Mikil fylgni er á milli meðferðarheldni og árangurs Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka við að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu eins og sýnt var fram á með mælanlegum lyfjagildum í blóði (sjá kafla 5.1). Einstaklingum sem ekki eru smitaðir af HIV-1 skal ráðleggja með tíðu millibili að fylgja nákvæmlega ráðlagðri dagskammtaáætlun fyrir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Sjúklingar sem sýktir eru af lifrabólgu B eða C veiru

Sjúklingar með HIV-1 sýkingu og langvinna lifrabólgu B eða C sem eru á meðferð gegn retróveirum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir á lifur. Læknum ber að skoða leiðbeiningar sem nú eru í gildi varðandi meðferð við HIV til að hafa sem bestan hemil á HIV-sýkingu hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B veirunni (HBV) eða lifrabólgu C veirunni (HCV).

Öryggi og verkun emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls hefur ekki verið staðfest við fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu hjá sjúklingum með HBV eða HCV sýkingar.

Ef samhliða er gefin meðferð gegn veirum við lifrabólgu B eða C, ber einnig að kynna sér viðeigandi samantektir á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf. Sjá einnig *Notkun með ledipasvíri og sófosbúvíri eða sófosbúvíri og velpatasvíri* hér fyrir neðan.

Tenófóvír tvísóproxíl er ætlað til meðferðar við sýkingu af völdum lifrabólgu B veiru og emtrícítabín hefur reynst verka gegn lifrabólgu B veiru í rannsóknum á lyfhrifum en öryggi og verkun emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hafa ekki verið staðfest sérstaklega hjá sjúklingum með langvinna sýkingu af völdum lifrabólgu B veiru.

Þegar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka meðferð er hætt hjá sjúklingum sem eru sýktir af lifrabólgu B veiru getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu. Hafa skal náði eftirlit með sjúklingum sem eru sýktir af lifrabólgu B veiru sem hætta notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, bæði með klínisku eftirliti og rannsóknum, í að minnsta kosti nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Ef við á má fyrirskipa að meðferð gegn lifrabólgu B sé hafin á ný. Hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að meðferð sé hætt, þar sem versnun lifrabólgu eftir að meðferð lýkur gæti leitt til lifrabilunar.

Lifrarsjúkdómar

Öryggi og verkun emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi kvilla í lifur. Lyfjahvörf tenófóvírs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og engrar aðlögunar er þörf á skömmtum. Lyfjahvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sé tekið mið af því hversu smávægileg umbrot eru í lifur og því að brotthvarf emtrícítabíns fer fram um nýru er ólíklegt að aðlaga þurfi skammta af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem fyrir hafa starfstruflun í lifur, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, *combination antiretroviral therapy*) og hafa skal eftirlit með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef vísbendingar eru um versnun lifrarsjúkdómsins hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða

hætta meðferð.

Áhrif á nýru og bein hjá fullorðnum

Áhrif á nýru

Emtrícítabín og tenófóvír skiljast aðallega út um nýru með samblandi af gauklasíun og virkri pípluseytingu. Tilkynt hefur verið um nýrnabilun, skerta nýrnastarfsemi, kreatínínhækkun, blóðfosfatsskort og aðlægan píplukvilla (þ.m.t. Fanconi heilkenni) við notkun tenófóvír tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Mælt er með að ákvarða kreatínínúthreinsun hjá öllum einstaklingum áður en meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er hafin gegn HIV-1 sýkingu eða til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu.

Hjá einstaklingum sem hafa enga áhættuþætti nýrnasjúkdóma er ráðlagt að haft sé eftirlit með nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun og fosfat í sermi) eftir tvær til fjórar vikur meðferðar, eftir þrjú mánuði meðferðar og á þriggja til sex mánaða fresti eftir það.

Hafa þarf tíðara eftirlit með nýrnastarfsemi einstaklinga sem eiga hættu á nýrnasjúkdómum.

Sjá einnig Samhliðagið með öðrum lyfjum hér neðar.

Ráðleggingar um nýrnameðferð hjá HIV-1 sýktum sjúklingum

Ef fosfat í sermi er <1,5 mg/dl (0,48 mmól/l) eða kreatínínúthreinsun lækkuð í <50 ml/mín. hjá sjúklingi sem fær Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, skal nýrnastarfsemi metin aftur innan viku, þ.m.t. með mælingum á þéttni glúkósa í blóði, kalíum í blóði og glúkósa í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Íhuga skal jafnframt að stöðva meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hjá sjúklingum með minnkaða kreatínínúthreinsun í <50 ml/mín. eða lækkaða þéttni fosfats í sermi í <1,0 mg/dl (0,32 mmól/l). Einnig má íhuga að stöðva meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir.

Öryggi nýrna við notkun emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls hefur aðeins verið rannsakað í takmörkuðum mæli hjá HIV-1 sýktum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <80 ml/mín.). Ráðlagt er að aðlaga bil milli skammta hjá HIV-1 sýktum sjúklingum með kreatínínúthreinsun 30-49 ml/mín. (sjá kafla 4.2). Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum gefa til kynna að lengingin á bili milli skammta sé ekki ákjósanlegasti kosturinn og geti valdið auknum eituráhrifum og hugsanlega ónógri svörun. Ennfremur, í lítilli klínískri rannsókn varð undirflokkur sjúklinga með kreatínínúthreinsun milli 50 og 60 ml/mín. sem fékk tenófóvír tvísóproxíl ásamt emtrícítabíni á 24 klst. fresti fyrir 2-4-falt meiri útsetningu fyrir tenófóvíri og versnun á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Því er þörf á vandlegu mati á ávinningi/áhættu þegar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er notað af sjúklingum með kreatínínúthreinsun <60 ml/mín. og hafa skal náið eftirlit með nýrnastarfsemi. Auk þess skal hafa náið eftirlit með klínískri svörun við meðferð hjá sjúklingum sem fá Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka með lengri bilum milli skammta. Ekki er ráðlagt að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til að meðhöndla sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) og sjúklinga sem þurfa blóðskilun þar sem viðeigandi skammtaminnkun næst ekki með því að nota samsettu töfluna (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Ráðleggingar um nýrnameðferð í fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu

Emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum sem ekki eru með HIV-1 sýkingu og eru með kreatínínúthreinsun <60 ml/mín. og er því ekki mælt með notkun hjá þessum hópi. Ef fosfat í sermi er <1,5 mg/dl (0,48 mmól/l) eða kreatínínúthreinsun lækkuð í <60 ml/mín. hjá sjúklingi sem fær Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu, skal nýrnastarfsemi metin aftur innan viku, þ.m.t. með mælingum á þéttni glúkósa í blóði, kalíum í blóði og glúkósa í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Íhuga skal jafnframt að gera hlé á meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hjá sjúklingum með minnkaða kreatínínúthreinsun í <60 ml/mín. eða lækkaða þéttni fosfats í sermi í <1,0 mg/dl

(0,32 mmól/l). Einnig má íhuga að stöðva meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir.

Áhrif á bein

Afbrigðileiki í beinum, eins og beinmeira sem getur komið fram sem langvarandi eða versnandi beinverkir (sem stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) og kann að tengjast aðlægum píplukvilla í nýrum af völdum tenófóvír tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

Tenófóvír tvísóproxíl getur einnig getur dregið úr beinþéttni (BMD).

Ef grunur leikur á afbrigðileika í beinum eða hann greinist skal leita viðeigandi sérfræðiráðgjafar.

Meðferð við HIV-1 sýkingu

Í 144 vikna klínískri samanburðarrannsókn (GS-99-903) þar sem tenófóvír tvísóproxíl var borið saman við stavúðín í samsettri meðferð með lamívúðíni og efavírensi hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður, kom fram smávægileg minnkun á beinþéttni í mjöðm og hrygg í báðum meðferðarhópum. Minnkun á beinþéttni í hrygg og breytingar á beinvísun frá upphafsgildum voru marktækt meiri í 144. viku hjá meðferðarhópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl. Minnkun á beinþéttni í mjöðm var marktækt meiri í þessum hópi fram að 96. viku. Hins vegar reyndist hvorki vera aukin hætta á brotum né vísbendingar um afbrigðileika í beinum sem máli skipta klínískt á 144 vikum í þessari rannsókn.

Í öðrum rannsóknum (framsýnum og þversniðs) kom mesta lækkunin á beinþéttni fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli sem hluta meðferðar sem innihélt örvaðan próteasahemil. Í ljósi þess að tengsl eru á milli afbrigðileika í beinum og notkunar tenófóvír tvísóproxíls og vegna skorts á langtíma rannsóknargögnum um áhrif tenófóvír tvísóproxíls á beinheilsu og hættu á beinbrotum skal íhuga aðrar meðferðaráætlanir handa sjúklingum með beinþynningu sem eru í mikilli hættu á beinbrotum.

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu

Í klínískum rannsóknum hjá einstaklingum sem ekki voru smitaðir af HIV-1 kom fram lítils háttar minnkun beinþéttni. Í rannsókn hjá 498 körlum voru meðalgildi beinþéttni frá grunngildi að 24. viku á bilinu 0,4% til 1,0% fyrir mjöðm, hrygg, lærleggsháls og lærnútu hjá körlum sem fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl daglega til fyrirbyggjandi meðferðar (n=247) samanborið við lyfleysu (n=251).

Áhrif á nýru og bein hjá börnum

Óvissa ríkir um langtímaáhrif tenófóvír tvísóproxíls á nýru og bein meðan á meðferð við HIV-1 sýkingu stendur hjá börnum og langtímaáhrif emtrícítabíns/tenófóvírs þegar það er notað sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu hjá ósýktum unglíngum (sjá kafla 5.1). Ennfremur er ekki fullvíst að eituráhrif á nýru gangi til baka eftir að notkun tenófóvír tvísóproxíls til meðferðar við HIV-1 lýkur eða eftir að notkun emtrícítabíns/tenófóvírs til fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu lýkur.

Mælt er með þverfaglegri nálgun til að meta ávinning og áhættu af notkun emtrícítabíns/tenófóvírs til meðferðar við HIV-1 sýkingu eða til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu, ákveða viðeigandi eftirlit meðan á meðferð stendur (þar með talið ákvörðun um að hætta meðferð) og meta þörf á uppbótarmeðferð í hverju tilviki fyrir sig.

Þegar emtrícítabín/tenófóvír er notað til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu skal endurmeta einstaklinga við hverja komu til að ganga úr skugga um hvort þeir séu enn í mikilli hættu á að fá HIV-1 sýkingu. Hættuna á HIV-1 sýkingu skal meta á móti hugsanlegum áhrifum á nýru og bein með langtímanotkun emtrícítabíns/tenófóvírs.

Áhrif á nýru:

Í klínísku rannsókninni GS-US-104-0352 var greint frá aukaverkunum á nýru sem samræmast

aðlægum píplukvilla í nýrum (proximal renal tubulopathy) hjá HIV-1 sýktum börnum á aldrinum 2 til <12 ára (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Meta skal nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun og fosfat í sermi) áður en notkun emtrícítabíns/tenófóvírs hefst til meðferðar við HIV-1 eða fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu og fylgjast með henni meðan á notkun lyfsins stendur eins og lagt er upp með hjá fullorðnum (sjá ofar).

Ráðleggingar um nýrnameðferð

Ef staðfest er að fosfat í sermi er <3,0 mg/dl (0,96 mmól/l) hjá barni sem er að fá meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka þarf að endurmeta nýrnastarfsemi innan viku, þar á meðal þarf að mæla blóðsykur, kalíum í blóði og sykur í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Ef grunur er um nýrnakvilla eða merki finnast um nýrnakvilla ætti að hafa samráð við sérfræðing í nýrnasjúkdómum og íhuga að gera hlé á notkun emtrícítabíns/tenófóvírs. Einnig ætti að íhuga að gera hlé á notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ef nýrnastarfsemi fer versnandi jafnt og þétt án þess að önnur ástæða finnist fyrir því.

Samhliða meðferð og hættu á eiturvefnum á nýru

Sömu ráðleggingar gilda og hjá fullorðnum (sjá Samhliða gjöf með öðrum lyfjum hér á eftir).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hjá einstaklingum undir 18 ára aldri með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Ekki á að hefja meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi og stöðva á meðferð hjá börnum ef nýrnastarfsemi skerðist meðan á notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka stendur.

Áhrif á bein

Notkun tenófóvír tvísóproxíls getur valdið lækun á beinþéttni. Áhrif lækkunar á beinþéttni af völdum tenófóvír tvísóproxíls á langtímaheilbrigði beina og hættu á beinbrotum í framtíðinni eru óviss (sjá kafla 5.1).

Ef grunur leikur á afbrigðileika í beinum hjá börnum eða merki finnast um slíkt meðan á notkun emtrícítabíns/tenófóvírs stendur ætti að hafa samráð við innkirtlasérfræðing og/eða sérfræðing í nýrnasjúkdómum.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að neina ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykkttra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera í mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV-neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum

taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi ráðleggingar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART, getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Tækifærissýkingar

HIV-1 sýktir sjúklingar sem fá Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, eða hvaða aðra meðferð gegn retróveirum sem er, geta haldið áfram að fá tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar og því ættu þeir að vera stöðugt undir nánu eftirliti lækna sem reynslu hafa af meðferð sjúklinga með HIV-tengda sjúkdóma.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamspýngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Samhliðagjöf með öðrum lyfjum

Forðast skal að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sé verið að nota lyf með eiturverkun á nýru eða hafi þau verið notuð nýverið (sjá kafla 4.5). Sé samhliðagjöf lyfja með eiturverkun á nýru óhjákvæmileg, skal fylgjast vikulega með nýrnastarfsemi.

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar nýrnabilunar eftir að meðferð var hafin með stórum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) eða fleiri en einu bólgueyðandi gigtarlyfi, hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og sem voru með áhættuþætti hvað varðar truflun á nýrnastarfsemi. Ef Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er gefið samhliða bólgueyðandi gigtarlyfi skal fylgjast með nýrnastarfsemi á fullnægjandi hátt.

Tilkynnt hefur verið um aukna hættu á skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem fá tenófóvír tvísóproxíl samhliða próteasahemli örvuðum af rítónavíri eða kóbísisitati. Þörf er á nánu eftirliti með nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5). Hjá HIV-1 sýktum sjúklingum með áhættuþætti hvað varðar nýru þarf að leggja vandlegt mat á samhliða lyfjagjöf tenófóvír tvísóproxíls með örvuðum próteasahemli.

Ekki skal gefa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka samhliða öðrum lyfjum sem innihalda emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl, tenófóvír alafenamíð eða aðrar cýtíðínhlíðstæður á borð við lamívúdín (sjá kafla 4.5). Ekki skal gefa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka samhliða adefóvír tvípívoxíli.

Notkun með ledipasvíri og sófosbúvíri, sófosbúvíri og velpatasvíri eða sófosbúvíri, velpatasvíri og voxílaprevíri

Sýnt hefur verið fram á að samhliðagjöf tenófóvír tvísóproxíls og ledipasvírs/sófosbúvírs,

sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs eykur plasmabéttni tenófóvírs, sérstaklega þegar það er notað ásamt meðferð við alnæmisveiru (HIV) sem inniheldur tenófóvír tvísóproxíl og lyfjahvarfahvata (ritónavír eða kóbísistat).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls samhliða ledipasvíri/sófosbúvíri, sófosbúvíri/velpatasvíri eða sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri og lyfjahvarfahvata. Íhuga skal hugsanlega áhættu og ávinning sem samhliðagjöf þessara lyfja hefur í för með sér, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á nýrnabilun. Hafa skal eftirlit með aukaverkunum sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli hjá sjúklingum sem fá ledipasvír/sófosbúvír, sófosbúvír/velpatasvír eða sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír samhliða tenófóvír tvísóproxíli og örvuðum HIV-próteasahemli.

Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og dídánósíns

Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og dídánósíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Þriþætt núkleósíðmeðferð

Greint hefur verið frá hárrí tíðni meðferðarbrests og að fram kæmi lyfjaónæmi, hvoru tveggja á fyrstu stigum meðferðar hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið samhliða lamívúdíni og abacavíri og einnig samhliða lamívúdíni og dídánósíni sem meðferð einu sinni á dag. Lamívúdín og emtrícítabín eru afar svipuð hvað uppbyggingu varðar og lyfjahvörf og lyfhrif þessara tveggja lyfja eru svipuð. Því gætu sömu vandamál komið fram ef Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er gefið með þriðju núkleósíðhliðstæðunni.

Aldraðir

Emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum eldri en 65 ára. Líkur á skertri nýrnastarfsemi eru meiri hjá einstaklingum eldri en 65 ára, því skal gæta varúðar þegar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er gefið öldruðum einstaklingum.

Laktósi

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur laktósa einhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverri töflu, þ.e. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Þar sem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl geta allar þær milliverkanir sem þekktar eru hjá hvoru þessara lyfja átt við um Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvírs við jafnvægi breyttust ekki við það að emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl væru gefin saman miðað við það þegar hvort lyf um sig var gefið eitt sér.

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* og klínískra milliverkunarrannsókna á lyfjahvörfum er lítil hættu á CYP450 milliverkunum milli emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls og annarra lyfja.

Ekki er mælt með samhliða notkun

Ekki skal gefa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka samhliða öðrum lyfjum sem innihalda emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl, tenófóvír alafenamíð eða aðrar cýtidínhliðstæður á borð við

lamívúðín (sjá kafla 4.4). Ekki skal gefa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka samhliða adefóvír tvíþívóxíli.

Dídanósín

Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og dídanósíns (sjá kafla 4.4 og töflu 2).

Lyf sem hverfa brott um nýru

Þar sem emtrícítabín og tenófóvír hverfa fyrst og fremst brott um nýrun getur samhliða lyfjagjöf Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og lyfja sem draga úr nýrnastarfsemi eða eru í samkeppni um virka pípluseytingu (t.d. cídófóvír) aukið þéttni emtrícítabíns, tenófóvírs í sermi og/eða lyfjanna sem gefin eru samhliða.

Forðast skal notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sé verið að nota lyf með eiturverkun á nýru eða hafi þau verið notuð nýverið. Nokkur dæmi um slík lyf eru, en eru ekki bundin við, aminóglýkósíð, amfóterísín B, foskarnet, gancíklóvír, pentamídín, vankómýsín, cídófóvír eða interleukín-2 (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls eða stakra efnispátta þess og annarra lyfja eru taldar upp í töflu 2 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“, tvisvar sinnum á dag sem „b.i.d.“ og einu sinni á dag sem „einu sinni á dag“). 90% öryggisbil er gefið upp í sviga ef slíkt er fyrir hendi.

Tafla 2: Milliverkanir milli emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls eða stakra efnispátta þess og annarra lyfja

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samhliðagjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtrícítabín 200 mg, tenófóvír tvísóproxíl 245 mg)
SÝKLALYF		
Andretróveirulyf		
Próteasahemlar		
Atazanavír/rítónavír/ tenófóvír tvísóproxíl (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag/245 mg einu sinni á dag)	Atazanavír: AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10) Tenófóvír: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Atazanavír/rítónavír/ emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Darúnavír/rítónavír/ tenófóvír tvísóproxíl (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag/245 mg einu sinni á dag)	Darúnavír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Darúnavír/rítónavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	

Lópínavír/ritónavír/ tenófóvír tvísóproxíl (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg einu sinni á dag)	Lópínavír/Rítónavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66)	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Lópínavír/ritónavír/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
NRTI-lyf		
Dídanósín/tenófóvír tvísóproxíl	Þegar tenófóvír tvísóproxíl er gefið samhliða dídanósíni leiðir það til 40-60% aukningar á altækri útsetningu fyrir dídanósíni.	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og dídanósíns (sjá kafla 4.4). Aukin altæk útsetning fyrir dídanósíni getur aukið aukaverkanir sem tengjast dídanósíni. Mjög sjaldan hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum. Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns (400 mg skammtar á dag) hefur verið sett í sambandi við verulega lækkaðan fjölda CD4 frumna, hugsanlega vegna milliverkunar innan frumu sem eykur magn fosfóryleraðs (þ.e. virks) dídanósíns. Minnkaður skammtur af dídanósíni (250 mg) gefinn samhliða meðferð með tenófóvír tvísóproxíli hefur verið tengdur við háa tíðni meðferðarrests (virological failure) við ýmsar prófaðar meðferða- samsetningar til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu.
Dídanósín/emtricitabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Lamívúdín/tenófóvír tvísóproxíl	Lamívúdín: AUC: ↓ 3% (↓ 8% til ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 til ↓ 12) C _{min} : NC Tenófóvír: AUC: ↓ 4% (↓ 15 til ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 til ↑ 108) C _{min} : NC	Lamívúdín og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skal ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.4).
Efavírenz/tenófóvír tvísóproxíl	Efavírenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 2) C _{min} : NC Tenófóvír: AUC: ↓ 1% (↓ 8 til ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 til ↑ 22) C _{min} : NC	Ekki er þörf á skammtaaðlögun efavírenz.
SÝKLALYF		
Veirulyf við lifrabólgu B (HBV)		

<p>Adefóvír tvíþívoxíl/tenófóvír tvísóproxíl</p>	<p>Adefóvír tvíþívoxíl: AUC: ↓ 11% (↓ 14 til ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 0) C_{min}: NC</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↓ 2% (↓ 5 til ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 til ↑ 6) C_{min}: NC</p>	<p>Adefóvír tvíþívoxíl og Emtricitabine/Tenófóvír disoproxil Krka skal ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Veirulyf við lifrabólgu C (HCV)</p>		
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + atazanavír/ritónavír (300 mg einu sinni á dag /100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)¹</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↑ 96% (↑ 74 til ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 til ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 til ↑ 150)</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 til ↑ 49)</p> <p>Atazanavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 til ↑ 84)</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 til ↑ 64)</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 til ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 til ↑ 57)</p>	<p>Aukin plasmabættni tenófóvírs vegna samhliðagjafar tenófóvír tvísóproxíl, ledipasvírs/sófosbúvírs og atazanavírs/ritónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða ledipasvíri/sófosbúvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritónavíri eða kóbisistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi, ef aðrir möguleikar eru ekki til staðar (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + darunavír/ritónavír (800 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)¹</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↓ 27% (↓ 35 til ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 til ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darúnavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rítónavír:</p>	<p>Aukin plasmabættni tenófóvírs vegna samhliðagjafar tenófóvír tvísóproxíls, ledipasvírs/sófosbúvírs og darunavírs/ritónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun ásamt ledipasvíri/sófosbúvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritónavíri eða kóbisistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi, ef aðrir möguleikar eru ekki til staðar (sjá kafla 4.4).</p>

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 til ↑ 63)</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófovír: AUC: ↑ 50% (↑ 42 til ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 til ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 til ↑ 70)</p>	
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófovír: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófovíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náði eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/rilpivírín/ tenófovír tvísóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Ledipasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivírín: AUC: ↔</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófovíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náði eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).</p>

	<p>C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 40% (↑ 31 til ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 til ↑ 110)</p>	
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + dolutegravír (50 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravír AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 65% (↑ 59 til ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 til ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 til ↑ 126)</p>	<p>Ekki er þörf á skammta-aðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl, þar með talið á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + atazanavír/rítónavír (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 til ↑ 49)</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↑ 142% (↑ 123 til ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 til ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 til ↑ 350)</p> <p>Atazanavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 til ↑ 61)</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 til ↑ 44)</p> <p>Emtrícítabín:</p>	<p>Aukin plasmáþéttni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs og atazanavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða kóbístatí).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 til ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 til ↑ 48)</p>	
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + darúnavír/ritónavír (800 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↓ 28% (↓ 34 til ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 til ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 til ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darúnavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 39% (↑ 33 til ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 til ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 til ↑ 59)</p>	<p>Aukin plasmajéttni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs og darunavírs/ritónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritónavíri eða kóbisistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + lópínavír/ritónavír (800 mg/200 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↓ 29% (↓ 36 til ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 til ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 til ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 til ↑ 85)</p> <p>Lópínavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Aukin plasmajéttni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs og lopínavírs/ritónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritónavíri eða kóbisistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

	<p>C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 til ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + raltegravír (400 mg tvisvar á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 til ↑ 48)</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 til ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 til ↑ 79)</p>	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48)</p> <p>Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf sófosbúvírs/velpatasvírs og efavírenz minnki plasmabættni velpatasvírs. Ekki er mælt með samhliða gjöf sófosbúvírs/velpatasvírs með lyfjameðferð sem felur í sér efavírenz.

	<p>Tenófovír: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)</p>	
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/rilpivírín/tenófovír tvísóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivírín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófovír: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 til ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 til ↑ 92)</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófovíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg einu sinni á dag)³ + darúnavír (800 mg einu sinni á dag) + rítónavír (100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófovír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxílaprevír: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darúnavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Rítónavír: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p>	<p>Aukin plasmabættni tenófovírs vegna samhliða gjafar tenófovír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs og darúnavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófovír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða cobicistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

	<p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófovír: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	
Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16)</p> <p>Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófovír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum.
Ríbavírín/tenófovír tvísóproxíl	<p>Ríbavírín: AUC: ↑ 26% (↑ 20 til ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 til ↑ 1) C_{min}: NC</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum ríbavíríns.
Veirulyf við Herpes-veiru		
Famcíclovír/emtricitabín	<p>Famcíclovír: AUC: ↓ 9% (↓ 16 til ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 til ↑ 11) C_{min}: NC</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 20 til ↑ 1) C_{min}: NC</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum famcíclovírs.
Lyf við mýkóbakteríum		
Rífampicín/tenófovír tvísóproxíl	<p>Tenófovír: AUC: ↓ 12% (↓ 16 til ↓ 8) C_{max}: ↓ 16% (↓ 22 til ↓ 10) C_{min}: ↓ 15% (↓ 12 til ↓ 9)</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum
GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Norgestimát/etinýl estradíól/tenófovír tvísóproxíl	<p>Norgestimát: AUC: ↓ 4% (↓ 32 til ↑ 34) C_{max}: ↓ 5% (↓ 27 til ↑ 24) C_{min}: NC</p> <p>Etinýl estradíól: AUC: ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 0) C_{max}: ↓ 6% (↓ 13 til ↑ 0) C_{min}: ↓ 2% (↓ 9 til ↑ 6)</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum norgestimáts/etinýl estradíóls.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Takrólímús/tenófovír	Takrólímús:	Ekki þarf að breyta skömmtum

tvísóproxíl/emtrícítabín	AUC: ↑ 4% (↓ 3 til ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 til ↑ 9) C _{min} : NC Emtrícítabín: AUC: ↓ 5% (↓ 9 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 til ↓ 5) C _{min} : NC Tenófóvír: AUC: ↑ 6% (↓ 1 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 27) C _{min} : NC	takrólímus.
STERK VERKJALYF		
Metadón/tenófóvír tvísóproxíl	Metadón: AUC: ↑ 5% (↓ 2 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 til ↑ 14) C _{min} : NC	Ekki þarf að breyta skömmtum metadóns.

NC = ekki reiknað.

N/A = á ekki við.

¹ Gögn fengin við samtímis skömmtun með ledipasvíri/sófosbúvíri. Dreifð gjöf (með 12 klst. millibili) skilaði svipuðum niðurstöðum.

² Aðalumbrotsefni sófosbúvírs í blórá.

³ Rannsókn með 100 mg aukaskammti af voxílaprevíri til að ná útsetningu fyrir voxílaprevíri sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með HCV-smit.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Mikið magn upplýsinga liggur fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (fleiri en 1.000 þunganir) og þær benda til þess að emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl valdi hvorki vansköpun né eiturveknum á fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir á emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli benda ekki til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar af leiðandi má íhuga notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka á meðgöngu ef nauðsyn krefur.

Brjóstgjöf

Sýnt hefur verið fram á að emtrícítabín og tenófóvír skiljast út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif emtrícítabíns og tenófóvírs á nýbura/ungbörn. Þar af leiðandi eiga konur sem hafa barn á brjósti ekki að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Almennt er ekki undir nokkrum kringumstæðum mælt með brjóstgjöf HIV-smitaðra mæðra, til að koma í veg fyrir að barnið smitist.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka á menn. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa emtrícítabíns eða tenófóvír tvísóproxíls á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar skal upplýsa einstaklinga um að greint hefur verið frá tilvikum um sundl meðan á meðferð með bæði emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

HIV-1 sýking

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um og sem talið var að gætu tengst eða tengdust líklega emtrícítabíni og/eða tenófóvír tvísóproxíli voru ógleði (12%) og niðurgangur (7%) í opinni, slembiraðaðri klínískri rannsókn hjá fullorðnum (GS-01-934, sjá kafla 5.1). Öryggismynstur emtrícítabíns og tenófóvírs tvísóproxíls í þessari rannsókn var í samræmi við fyrri reynslu af þessum lyfjum þegar hvort um sig var gefið með öðrum andretróveirulyfjum.

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu

Engar nýjar aukaverkanir vegna emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls komu fram í tveimur slembiröðuðum samanburðarránsóknum með lyfleysu (iPrEx, Partners PrEP) þar sem 2.830 fullorðnir einstaklingar sem ekki voru sýktir af HIV-1 fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl einu sinni á dag sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu. Sjúklingum var fylgt eftir í að miðgildi 71 viku (iPrEX) og 87 vikur (Partners PrEP). Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um í emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hópnun í iPrEx rannsókninni var höfuðverkur (1%).

Tafla yfir samantekt á aukaverkunum

Þær aukaverkanir sem talið er að gætu a.m.k. tengst meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og emtrícítabíni, skv. reynslu sem fengist hefur úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá HIV-sýktum sjúklingum, eru taldar upp hér á eftir í töflu 3, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eða mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tafla 3: Tafla yfir samantekt á aukaverkunum tengdum tenófóvír dísóproxíli og emtrícítabíni, byggt á reynslu af klínískri rannsókn og í kjölfar markaðssetningar

Tíðni	Emtrícítabín	Tenófóvír tvísóproxíl
<i>Blóð og eitlar:</i>		
Algengar:	daufkyrningafæð	
Sjaldgæfar:	blóðleysi ²	
<i>Önæmiskerfi:</i>		
Algengar:	öfnæmisviðbrögð	
<i>Efnaskipti og næring:</i>		
Mjög algengar:		blóðfosfatlækkun ¹
Algengar:	blóðsykurshækkun, þríglýseríðahækkun í blóði	
Sjaldgæfar:		blóðkalíumlækkun ¹
Mjög sjaldgæfar:		mjólkursýrublóðsýring
<i>Geðræn vandamál:</i>		
Algengar:	svefnleysi, óeðlilegir draumar	
<i>Taugakerfi:</i>		
Mjög algengar:	höfuðverkur	sundl
Algengar:	sundl	höfuðverkur
<i>Meltingarfæri:</i>		
Mjög algengar:	niðurgangur, ógleði	niðurgangur, uppköst, ógleði
Algengar:	aukinn amýlasi þ.m.t. aukinn brisamýlasi, aukinn lípasi í sermi, uppköst, kviðverkur, meltingartruflanir	kviðverkur, þaninn kviður, vindgangur
Sjaldgæfar:		brísbólga
<i>Lifur og gall:</i>		
Algengar:	hækkaður aspartat aminótransferasi (ASAT) og/eða hækkaður alanín aminótransferasi (ALAT) í sermi, bilirúbínhækkun í blóði	auknir transamínasar
Mjög sjaldgæfar:		fituhrörmun í lifur, lifrabólga
<i>Húð og undirhúð:</i>		
Mjög algengar:		útbrot

Algengar:	blöðruútbrot (<i>vesicobullous rash</i>), grafarbólúútbrot, dröfnuörðuútbrot (<i>maculopapular rash</i>), útbrot, kláði, ofsakláði, litabreytingar á húð (litaraukning) ²	
Sjaldgæfar:	ofnæmisbjúgur ³	
Mjög sjaldgæfar:		ofnæmisbjúgur
<i>Stoðkerfi og bandvefur:</i>		
Mjög algengar:	aukinn kreatínínasi	
Sjaldgæfar:		rákvöðvalýsa ¹ , vöðvaslen ¹
Mjög sjaldgæfar:		beinmeyra (kemur fram sem beinverkur og stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) ^{1,3} , vöðvakvilli ¹
<i>Nýru og þvagfæri:</i>		
Sjaldgæfar:		hækkað kreatínín, prótein í þvagi, aðlægur píplukvilli í nýrum þ.m.t. Fanconi heilkenni
Mjög sjaldgæfar:		nýrnabilun (bráð og langvinn), brátt pípludrep, nýrnabólga (þ.m.t. bráð millivefsnýrnabólga) ³ , nýrnaþvaghlaup (<i>nephrogenic diabetes insipidus</i>)
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>		
Mjög algengar:		þróttleysi
Algengar:	verkir, þróttleysi	

¹ Þessi aukaverkun kann að koma fram sem afleiðing aðlægs píplukvilla í nýrum. Hún er ekki talin vera í orsakasamhengi við tenófóvír tvísóproxil þegar þessi sjúkdómur er ekki til staðar.

² Blóðleysi var algengt og litabreytingar á húð (litaraukning) mjög algengar þegar emtrícítabín var gefið börnum.

³ Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar en ekki varð vart við hana í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum eða klínískum HIV-rannsóknum hjá börnum hvað varðar emtrícítabín eða í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum eða við undanþágumeðferð með tenófóvír tvísóproxíli hvað varðar tenófóvír tvísóproxil. Tíðniflokkurinn var áætlaður samkvæmt tölfræðilegum útreikningi, byggt á heildarfjölda sjúklinga sem fengu emtrícítabín í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum (n = 1.563) eða tenófóvír tvísóproxil í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum og undanþágumeðferðinni (n = 7.319).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem Emtrícítabine/Tenofovir disoproxil Krka getur valdið nýrnaskaða er mælt með eftirliti með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Aðlægur píplukvilli í nýrum gekk venjulega til baka eða batnaði eftir að notkun tenófóvír tvísóproxíls var hætt. Hjá sumum HIV-1 smituðum sjúklingum gekk versnun kreatínínúthreinsunar þó ekki algjörlega til baka þrátt fyrir að notkun tenófóvír tvísóproxíls væri hætt. Sjúklingar sem eru í hættu á að fá skerta nýrnastarfsemi (svo sem sjúklingar með áhættuþætti við upphafsgildi, langt genginn HIV-sjúkdóm eða sjúklingar sem fengu samhliða lyf með eiturverkun á nýru) eru í aukinni hættu á að ná ekki fullum bata á nýrnastarfsemi þrátt fyrir að notkun tenófóvír tvísóproxíls sé hætt (sjá kafla 4.4).

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringu með tenófóvír tvísóproxíli eingöngu eða ásamt öðrum andretróveirulyfjum. Sjúklingar með þætti sem gera þá berskjaldaða, svo sem sjúklingar með ómeðhöndlaðan lifrarsjúkdóm eða sjúklingar sem fá samtímis lyf sem vitað er að kalla fram mjólkursýrublóðsýringu eru í aukinni hættu á að fá svæsna mjólkursýrublóðsýringu meðan á meðferð með tenófóvír tvísóproxíli stendur, einnig banvæna.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um

sjálfsmæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

Mat á aukaverkunum sem tengjast emtrícítabíni er byggt á þremur rannsóknum á börnum (n = 169) þar sem HIV-sýkt börn á aldrinum 4 mánaða til 18 ára sem höfðu ekki fengið meðferð áður (n = 123) og höfðu fengið meðferð áður (n = 46) fengu emtrícítabín samhliða öðrum andretróveirulyfjum. Til viðbótar við þær aukaverkanir sem greint var frá hjá fullorðnum komu blóðleysi (9,5%) og litabreytingar á húð (31,8%) oftast fram í klínískum rannsóknum hjá börnum heldur en hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8 *Tafla með samantekt á aukaverkunum*).

Mat á aukaverkunum sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl er byggt á tveimur slembiröðuðum rannsóknum (rannsóknirnar GS-US-104-0321 og GS-US-104-0352) á 184 HIV-1 sýktum börnum (á aldrinum 2 til <18 ára) sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (n = 93) eða lyfleysu/virku samanburðarlyfi (n = 91) samhliða öðrum andretróveirulyfjum í 48 vikur (sjá kafla 5.1). Aukaverkanirnar sem komu fram hjá börnum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli voru sambærilegar við þær sem komu fram í klínískum rannsóknum með tenófóvír tvísóproxíli hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8 *Tafla með samantekt á aukaverkunum* og 5.1).

Greint hefur verið frá lækun á beinþéttni hjá börnum. Hjá HIV-1 sýktum unglingum (12 til <18 ára) voru Z-gildi beinþéttni hjá þátttakendum sem fengu tenófóvír tvísóproxíl lægri en gildin sem sást hjá þátttakendum sem fengu lyfleysu. Hjá HIV-1 sýktum börnum (2 til 15 ára) voru Z-gildi beinþéttni hjá þátttakendum sem skiptu yfir í tenófóvír tvísóproxíl lægri en gildin sem sást hjá þátttakendum sem héldu áfram meðferð sem innihélt stavúdín eða zídóvúdín (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Í rannsókninni GS-US-104-0352 fengu 89 HIV-sýkt börn (miðgildi aldurs 7 ár, aldursbil 2 til 15 ár) tenófóvír tvísóproxíl yfir tímabil að miðgildi 331 viku. Átta af 89 sjúklingum (9,0%) hættu notkun rannsóknarlyfsins vegna aukaverkana á nýru. Fimm þátttakendur (5,6%) sýndu rannsóknarniðurstöður sem voru í klínísku samræmi við aðlægan píplukvilla í nýrum og þar af hættu 4 meðferð með tenófóvír tvísóproxíli. Hjá sjö sjúklingum var áætlaður gaukulsíunarhraði (GFR) á bilinu 70 til 90 ml/mín./1,73 m². Þar af var klínískt marktæk lækun á áætluðum gaukulsíunarhraða meðan á meðferð stóð hjá 3 sjúklingum, sem jókst á ný eftir að gjöf tenófóvír tvísóproxíls var hætt.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem tenófóvír tvísóproxíl kann að valda eiturverkunum á nýrnastarfsemi er mælt með nánu eftirliti með nýrnastarfsemi fullorðinna með skerta nýrnastarfsemi sem fá Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2). Ekki er mælt með notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hjá einstaklingum undir 18 ára aldri með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sjúklingar samhliða sýktir af HIV/lifrabólgu B veiru eða lifrabólgu C veiru

Mynstur aukaverkana af emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga sem sýktir voru af HIV veiru í rannsókn GS-01-934, sem voru samhliða sýktir af lifrabólgu B veiru (N=13) eða lifrabólgu C veiru (N=26), var svipað og það sem komið hefur í ljós hjá sjúklingum sem sýktir eru af HIV án samhliða sýkingar. Eins og búast má við hjá þessum sjúklingahópi voru hins vegar aukningar á ASAT og ALAT algengari en í hópi HIV-sýktra sjúklinga almennt.

Versnun lifrabólgu eftir að meðferð var hætt

Hjá HBV-sýktum sjúklingum hafa komið fram klínískar vísendingar og rannsóknarniðurstöður um

lifrabólgu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun skal fylgjast náið með einstaklingnum með tilliti til merkja um eitrun (sjá kafla 4.8) og gefa viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Unnt er að fjarlægja allt að 30% af skammtinum af emtrícítabíni og u.þ.b. 10% af skammtinum af tenófóvíri með blóðskilun. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja emtrícítabín eða tenófóvír með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar; veirulyf til meðferðar á HIV sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR03

Verkunarháttur

Emtrícítabín er núkleósíðhliðstæða cýtidíns. Tenófóvír tvísóproxíl umbrotnar *in vivo* í tenófóvír, sem er núkleósíð einfosfat (núkleótíð) hliðstæða andenósín einfosfats. Bæði emtrícítabín og tenófóvír eru með virkni sem er sértæk fyrir alnæmisveiru (HIV-1 og HIV-2) og lifrabólgu B veiru.

Emtrícítabín og tenófóvír fosfórust fyrir tilstilli frumuensíma í emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat, í sömu röð. Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að bæði emtrícítabín og tenófóvír geta fosfórust fullkomlega þegar þau eru bæði fyrir hendi í frumum. Emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eru samkeppnishemlar á HIV-1 bakrita, og leiða þannig til stöðvunar á lengingu DNA keðjunnar (chain termination).

Bæði emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat eru veikir hemlar á DNA-pólýmerasa úr spendýrum og engar vísbendingar voru um eiturvekanir á hvatbera *in vitro* og *in vivo*.

Virkni gegn veirum *in vitro*

Samverkandi áhrif gegn veirum komu í ljós við samsetta meðferð með emtrícítabíni og tenófóvíri *in vitro*. Samleggjandi til samverkandi áhrif komu í ljós í rannsóknum á samsettri meðferð með próteasahemlum, og með núkleósíð bakritahemlum og HIV bakritahemlum sem ekki eru núkleósíðhliðstæður.

Ónæmi

In vitro

Ónæmis hefur orðið vart *in vitro* og hjá sumum HIV-1 sýktum sjúklingum vegna tilkomu M184V/I stökkbreytingar hvað varðar emtrícítabín eða K65R stökkbreytingar hvað varðar tenófóvír. Veirur með M184V/I stökkbreytinguna sem voru ónæmar gegn emtrícítabíni höfðu krossónæmi gegn lamívúdíni, en viðhéldu næmi sínu gagnvart dídánósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni. K65R stökkbreytingin getur einnig verið valin af abacavíri eða dídánósíni og hún leiðir til skerts næmis fyrir þeim lyfjum auk lamívúdíns, emtrícítabíns og tenófóvírs. Forðast skal notkun tenófóvír tvísóproxíls

hjá sjúklingum sem eru með HIV-1 þar sem K65R stökkbreytinguna er að finna. Að auki hefur K70E skiptihvarf í HIV-1 bakrita verið valið af tenófóvíri og veldur örlítilli minnkun á næmi fyrir abacavíri, emtrícítabíni, lamívúdíni og tenófóvíri. HIV-1 tjáði þrjár eða fleiri stökkbreytingar tengdar týmíðinhliðstæðum (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) sem fólu í sér annaðhvort M41L eða L210W stökkbreytingu í bakritum og sýndi minnkað næmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli.

In vivo – meðferð við HIV-1

Í opinni, slembiraðaðri, klínískri rannsókn (GS-01-934) á sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður, var framkvæmd arfgerðargreining á HIV-1 stofnum úr plasma frá öllum sjúklingum sem voru með staðfest HIV RNA >400 eintök/ml í 48., 96. eða 144. viku eða þegar hætt var snemma að taka rannsóknarlyfið. Frá 144. viku:

- M184V/I stökkbreytingin kom fram í 2/19 (10,5%) stofnum hjá sjúklingum í emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl/efavírens hópnum og í 10/29 (34,5%) stofnum hjá lamívúdín/zídóvúdín/efavírens hópnum, (p-gildi < 0,05, í nákvæmnisprófi Fishers sem bar emtrícítabín+tenófóvír tvísóproxíl hópinn saman við lamívúdín+zídóvúdín hópinn hjá öllum sjúklingum).
- Engin af þeim veirum sem greindar voru innihélt K65R eða K70E stökkbreytinguna.
- Arfgerðarónæmi gegn efavírensi, einkum K103N stökkbreytingin, myndaðist í veirum úr 13/19 (68%) sjúklingum í emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl/efavírens hópnum og í veirum úr 21/29 (72%) sjúklingum í samanburðarhópnum.

In vivo – fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu

Plasmasýni úr 2 klínískum rannsóknum, iPrEx og Partners PrEP, á einstaklingum sem ekki voru sýktir af HIV-1, voru rannsökuð m.t.t. fjögurra HIV-1 afbrigða sem tjá aminosýruskiptihvörf (þ.e. K65R, K70E, M184V og M184I) sem hugsanlega valda ónæmi gegn tenófóvíri eða emtrícítabíni. Í klínísku rannsókninni iPrEx greindust engin HIV-1 afbrigði sem tjáðu K65R, K70E, M184V eða M184I við mótefnavendingu hjá einstaklingum sem sýktust af HIV-1 eftir skráningu í rannsóknnina. Hjá 3 af 10 einstaklingum með bráða HIV sýkingu við skráningu í rannsóknnina, komu M184I og M184V stökkbreytingar fram í HIV hjá 2 af 2 einstaklingum í emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hópnum og 1 af 8 einstaklingum í lyfleysuhópnum.

Í klínísku rannsókninni Partners PrEP greindust engin HIV-1 afbrigði sem tjáðu K65R, K70E, M184V eða M184I við mótefnavendingu hjá einstaklingum sem sýktust af HIV-1 meðan á rannsókninni stóð. Hjá 2 af 14 einstaklingum með bráða HIV sýkingu við skráningu í rannsóknnina, greindist K65R stökkbreytingin í HIV hjá 1 af 5 einstaklingum í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg hópnum og M184V stökkbreytingin (í tengslum við ónæmi fyrir emtrícítabíni) greindist í HIV hjá 1 af 3 einstaklingum í emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hópnum.

Klínískar upplýsingar

Meðferð á HIV-1 sýkingu

Í opinni, slembiraðaðri, klínískri rannsókn (GS-01-934), fengu HIV-1 sýktir fullorðnir sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður annaðhvort meðferð einu sinni á dag með emtrícítabíni, tenófóvír tvísóproxíli og efavírensi (fjöldi = 255) eða ákveðna samsetningu af lamívúdíni og zídóvúdíni sem gefin var tvisvar á dag og efavírens einu sinni á dag (fjöldi = 254). Frá 96. viku til 144. viku var sjúklingum í emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl hópnum gefin lyfin emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og efavírens. Í upphafi voru slembiröðuðu hóparnir með svipuð HIV-1 RNA plasmamiðgildi (5,02 og 5,00 log₁₀ eintök/ml) og svipaðan CD4 fjölda (233 og 241 frumur/mm³). Aðalverkunarendapunktur þessarar rannsóknar var þegar HIV-1 RNA þéttni < 400 eintök/ml var náð og viðhaldið á 48 vikna tímabili. Aukalegar greiningar á verkun á 144 vikna tímabili voru m.a. hlutfall sjúklinga með HIV-1 RNA þéttni < 400 eða < 50 eintök/ml og breyttur CD4 fjöldi frá upphafi.

48 vikna gögn varðandi aðalendapunkt sýndu að samsetning af emtrícítabíni, tenófóvír tvísóproxíli og efavírensi veittu betri virkni gegn veirum en föst samsetning af lamívúdíni og zídóvúdíni ásamt efavírensi eins og fram kemur í töflu 4. 144 vikna gögn varðandi aukalega endapunkta koma einnig fram í töflu 4.

Tafla 4: 48 og 144 vikna gögn varðandi verkun úr rannsókn GS-01-934 þar sem emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl og efavírens var gefið HIV-1 sýktum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður

	GS-01-934 Meðferð í 48 vikur		GS-01-934 Meðferð í 144 vikur	
	Emtrícítabín+ tenófóvír tvísóproxíl+efavírens	Lamívúdín+ zídóvúdín+efavírens	Emtrícítabín+ tenófóvír tvísóproxíl+efavírens*	Lamívúdín+ zídóvúdín+efavírens
HIV-1 RNA < 400 eintök/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-gildi	0,002**		0,004**	
% munur (95% CI)	11% (4% til 19%)		13% (4% til 22%)	
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-gildi	0,021**		0,082**	
% munur (95% CI)	9% (2% til 17%)		8% (-1% til 17%)	
Meðalbreyting á fjölda CD4 frumna frá upphafi (frumur/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-gildi	0,002 ^a		0,089 ^a	
Munur (95% CI)	32 (9 til 55)		41 (4 til 79)	

* Sjúklingar sem fengu emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl og efavírens fengu það sem emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og efavírens frá 96. viku til 144. viku.

** p-gildi byggt á lagskiptu Cochran-Mantel-Haenszel prófi á fjölda CD4 frumna frá upphafi

TLOVR = Tími þar til veirusvörðunin svörum hverfur (Time to Loss of Virologic Response)

a: Van Elteren próf

Í slembiraðaðri klínískri rannsókn (M02-418) voru 190 fullorðnir einstaklingar, sem ekki höfðu fengið meðferð áður gegn retróveirum, meðhöndlaðir einu sinni á dag með emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli í samsettri meðferð með lópínavíri/ritónavíri sem gefin voru einu sinni eða tvisvar á dag. Í 48. viku mældist HIV-1 RNA < 50 eintök/ml hjá 70% sjúklinga sem fengu lópínavír/ritónavír einu sinni á dag og 64% þeirra sem fengu þessi lyf tvisvar á dag. Meðalbreytingar á fjölda CD4 frumna frá upphafi var +185 frumur/mm³ og +196 frumur/mm³, í sömu röð.

Takmörkuð klínísk reynsla hjá sjúklingum sem samhliða eru sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru bendir til þess að meðferð með emtrícítabíni eða tenófóvír tvísóproxíli, í samsettri meðferð gegn retróveirum til að hafa hemil á HIV-sýkingu, valdi minnkun á lifrabólgu B veiru DNA (3 log₁₀ minnkun eða 4 til 5 log₁₀ minnkun, í sömu röð) (sjá kafla 4.4).

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu

Í klínísku rannsókninni iPrEx (CO-US-104-0288) var lagt mat á emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl eða lyfleysu hjá 2.499 körlum sem ekki voru sýktir af HIV (eða transkonum) sem stunduðu kynlíf með körlum og voru taldir í mikilli hættu á HIV sýkingu. Einstaklingum var fylgt eftir í 4.237 mannaár. Eiginleikar við grunnildi eru teknir saman í töflu 5.

Tafla 5: Rannsóknarþýði úr rannsókn CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Lyfleysa (n = 1248)	Emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (n = 1251)
Aldur (ár), meðaltal (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Kynþáttur, N (%)		
Svartir	97 (8)	117 (9)
Hvítir	208 (17)	223 (18)
Blandaðir/Annað	878 (70)	849 (68)
Asískir	65 (5)	62 (5)

Rómanskir, N (%)	906 (73)	900 (72)
Kynferðislegir áhættuþættir við skimun		
Fjöldi bólfélaga síðustu 12 vikur, meðaltal (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI síðustu 12 vikur, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI með bólfélaga sem er HIV+ (eða með óþekkta stöðu) síðustu 6 mánuði, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Þátttaka í kynlífi í viðskiptalegum tilgangi síðustu 6 mánuði, N (%)	510 (41)	517 (41)
Bólfélagi með þekkt HIV+ síðustu 6 mánuði, N (%)	32 (3)	23 (2)
Endurvirkni sárásóttar (syphilis) í sermi, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Sýking af völdum Herpes Simplex veiru af tegund 2 í sermi, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Jákvæður hvítkornaesterasi í þvagi, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = viðtakandi í óvörðum endaparmssamförum

Nýgengi HIV mótefnavendingar almennt og hjá undirhópi viðtakenda í óvörðum endaparmssamförum kemur fram í töflu 6. Sterk fylgni var á milli verkunar og meðferðarhaldni eins og fram kom í greiningu á lyfjagildum í plasma eða innan frumu í tilfellaviðmiðarannsókn (case-control study) (tafla 7).

Tafla 6: Verkun í rannsókn CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Lyfleysa	Emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl	P-gildi^{a, b}
mITT greining			
Mótefnavending / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Hlutfallsleg minnkun áhættu (95% CI) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI síðustu 12 vikur fyrir skimun, mITT greining			
Mótefnavending / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Hlutfallsleg minnkun áhættu (95% CI) ^b	52% (28%, 68%)		

^a P-gildi eftir logrank próf. P-gildi fyrir URAI vísar til núlltilgátunar að verkun sé mismunandi á milli undirhópa (URAI, ekkert URAI).

^b Hlutfallsleg minnkun áhættu reiknuð fyrir mITT á grundvelli tilfella mótefnavendingar, þ.e. frá grunnildi að fyrstu heimsókn eftir lok meðferðar (u.þ.b. 1 mánuði eftir síðustu gjöf rannsóknarlyfsins).

Tafla 7: Verkun og meðferðarhaldni í rannsókn CO-US-104-0288 (iPrEx, þöruð tilfellaviðmiðarannsókn (matched case-control analysis))

Rannsóknarþýði	Lyf greint	Lyf ekki greint	Hlutfallsleg áhættuminnkun (2-hliða 95% CI)^a
HIV-jákvæðir einstaklingar	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
HIV-neikvæðir einstaklingar í samanburðarhóp	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Hlutfallsleg minnkun áhættu reiknuð við (eftir upphafsgildi) mótefnavendingu frá tvíblinda meðferðartímabilinu og í allt 8 vikna eftirfylgnitímabilið. Eingöngu sýni frá einstaklingum sem var slembiraðað til að fá emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl voru metin m.t.t. mælanlegra tenófóvír tvísóproxíl-DP gilda í plasma eða innanfrumu.

Í klínisku rannsókninni Partners PrEP (CO-US-104-0380) var notkun emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls, tenófóvír tvísóproxíls 245 mg eða lyfleysu metin hjá 4.758 gagnkynhneigðum einstaklingum frá Kenýa eða Úganda sem voru ekki smitaðir af HIV og voru í sambandi þar sem annar makinn var smitaður af HIV en hinn ekki (serodiscordant partnership). Einstaklingunum var fylgt eftir í 7.830 mannr. Eiginleikar við grunnildi eru teknir saman í töflu 8.

Tafla 8: Rannsóknarþýði í rannsókn CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Lyfleysa (n = 1584)	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg (n = 1584)	Emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (n = 1579)
Aldur (ár), meðaltal (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Kyn, N (%)			

Karl	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kona	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Lykileiginleikar para, N (%) eða miðgildi (Q1, Q3)			
Gift/ur rannsóknarmaka	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Ár í sambúð með rannsóknarmaka	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Ár sem vitað var um mismunandi HIV-stöðu (discordant status)	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

Nýgengi HIV mótefnavendingar er sýnd í töflu 9. Tíðni HIV-1 mótefnavendingar hjá karlmönnum var 0,24/100 sjúklingaár af útsetningu fyrir emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli og tíðni HIV-1 mótefnavendingar hjá konum var 0,95/100 sjúklingaár af útsetningu fyrir emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli. Sterk fylgni var á milli verkunar og meðferðarheldni sem var metin með greiningu á lyfjagildum í plasma eða innanfrumu og var fylgni hærri meðal einstaklinga í undirhópi rannsóknarinnar sem fékk virka ráðgjöf um meðferðarheldni eins og fram kemur í töflu 10.

Tafla 9: Verkun í rannsókn CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Lyfleysa	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg	Emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl
Mótefnavending / N ^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Nýgengi á hver 100 mannaár (95% CI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Hlutfallsleg minnkun áhættu (95% CI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%; 87%)

^a Hlutfallsleg minnkun áhættu reiknuð fyrir mITT undirhópin á grundvelli tíðni mótefnavendingar (eftir grunngildi). Virkir rannsóknarhópar eru bornir saman við lyfleysu.

Tafla 10: Verkun og meðferðarheldni í rannsókn CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Magnákvörðun á rannsóknarlyfi	Fjöldi þar sem Tenófóvír mældist /Heildarfjöldi sýna (%)		Áætluð áhætta fyrir HIV-1 vernd: Lyf mældist á móti lyf mældist ekki greiningu á Tenófóvíri	
	Tilfelli	Rannsóknarþýði	Hlutfallsleg minnkun áhættu (95% CI)	p-gildi
FTC/tenófóvír tvísóproxíl hópur ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Tenófóvír tvísóproxíl hópur ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Undirransókn á meðferðarheldni	Þátttakendur í undirransókn á meðferðarheldni^b		Hlutfallsleg minnkun áhættu (95% CI)	p-gildi
	Lyfleysa	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl		
Mótefnavending/ N ^b	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a „Tilfelli“ = HIV mótefnavending; 'Rannsóknarþýði' = 100 einstaklingar valdir af handahófi úr tenófóvír tvísóproxíl 245 mg hópnum og emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hópnum. Aðeins voru metin sýni frá einsatklungum úr tilfella- og rannsóknarþýðishópnum sem var slembiraðað annaðhvort í tenófóvír tvísóproxíl 245 mg eða emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hópnum og mælanlegt gildi tenófóvírs í plasma metið.

^b Þátttakendur í undirransókninni fengu virkt eftirlit með meðferðarheldni, t.d. fyrirvaralausar heimsóknir í heimahús og töflutalningu sem og ráðgjöf til að bæta meðferðarheldni við meðferðarlyfið.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun emtrícítabíns/tenófóvírs hjá börnum yngri en 12 ára.

Meðferð við HIV-1 sýkingu hjá börnum

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli hjá börnum með HIV-1 sýkingu.

Sýnt var fram á verkun og öryggi emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls í rannsóknum með emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli sem gefið var sem einlyfjameðferð.

Rannsóknir með emtrícítabíni

Hjá ungbörnum og börnum eldri en 4 mánaða náðist fullkomin bæling á HIV-1 RNA í plasma eða fullkominni bælingu var viðhaldið í 48 vikur hjá meirihluta þeirra sjúklinga sem fengu emtrícítabín (89% náðu ≤ 400 eintökum/ml og 77% náðu ≤ 50 eintökum/ml).

Rannsóknir með tenófóvír tvísóproxíli

Í rannsókninni GS-US-104-0321 fengu 87 HIV-1 sýktir sjúklingar á aldrinum 12 til <18 ára sem höfðu áður fengið meðferð með tenófóvír tvísóproxíli ($n = 45$) eða lyfleysu ($n = 42$) samhliða ákjósanlegustu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen) í 48 vikur. Vegna takmarkana á rannsókninni var ekki hægt að sýna fram á ávinning af gjöf tenófóvír tvísóproxíls fram yfir lyfleysu með HIV-1 RNA-gildum í plasma í viku 24. Samt sem áður er búist við að ávinningur sé af meðferð fyrir unglíng, byggt á framreiknuðum gögnum úr rannsóknum á fullorðnum og samanburði á gögnum um lyfjahlvörf (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli eða lyfleysu var meðal Z-gildi beinþéttni í lendhrygg annars vegar $-1,004$ og hins vegar $-0,809$, og meðal Z-gildi beinþéttni fyrir líkamann í heild var annars vegar $-0,866$ og hins vegar $-0,584$, miðað við upphafsgildi. Meðalbreyting í viku 48 (lok tvíblinda rannsóknarfásans) á Z-gildum beinþéttni í lendhrygg var $-0,215$ (tenófóvír tvísóproxíl) og $-0,165$ (lyfleysa) og meðalbreyting á Z-gildum beinþéttni fyrir líkamann í heild var $-0,254$ og $-0,179$, í sömu röð. Meðalhraði aukningar á beinþéttni var lægri hjá þeim sem fengu tenófóvír tvísóproxíl í samanburði við þá sem fengu lyfleysu. Í viku 48 var marktæk lækkun á beinþéttni í lendhrygg (skilgreint sem $>4\%$ lækkun) hjá 6 unglíngum í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og hjá einum unglíngi í hópnum sem fékk lyfleysu. Hjá 28 sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli í 96 vikur lækkuðu Z-gildi beinþéttni um $-0,341$ í lendhrygg og $-0,458$ fyrir líkamann í heild.

Í rannsókninni GS-US-104-0352 var 97 sjúklingum á aldrinum 2 til <12 ára sem höfðu áður fengið meðferð og voru með stöðuga veirubælingu á meðferð sem innihélt stavúdín eða zídóvúdín slembiraðað í að breyta úr stavúdíni eða zídóvúdíni yfir í tenófóvír tvísóproxíl ($n = 48$) eða halda áfram að fá upphaflega meðferð ($n = 49$) í 48 vikur. Í viku 48 voru 83% af þeim sem fengu tenófóvír tvísóproxíl og 92% þeirra sem fengu stavúdín eða zídóvúdín með HIV-1 RNA-þéttni < 400 eintök/ml. Mismunurinn á hlutfalli þeirra sjúklinga sem viðhéldu < 400 eintökum/ml í viku 48 réðst aðallega af því að fleiri hættu meðferð í tenófóvír tvísóproxíl-hópnum. Þegar gögn sem vantar eru ekki tekin með í reikninginn voru 91% af þeim sem fengu tenófóvír tvísóproxíl og 94% þeirra sem fengu stavúdín eða zídóvúdín með HIV-1 RNA-þéttni < 400 eintök/ml í viku 48.

Greint hefur verið frá minnkun á beinþéttni hjá börnum. Hjá börnum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli, eða stavúdíni eða zídóvúdíni, voru meðal Z-gildi beinþéttni í lendhrygg $-1,034$ og $-0,498$, og meðal Z-gildi beinþéttni fyrir líkamann í heild voru $-0,471$ og $-0,386$ við grunngildi, í sömu röð. Meðalbreytingar í viku 48 (í lok slembiraðaða rannsóknarfásans) á Z-gildum beinþéttni í lendhrygg voru $0,032$ fyrir tenófóvír tvísóproxíl og $0,087$ fyrir stavúdín eða zídóvúdín, og meðalbreytingar á Z-gildum beinþéttni fyrir líkamann í heild voru $-0,184$ og $-0,027$, talið í sömu röð. Meðalaukning á beinmassa í lendhrygg í viku 48 var svipuð hjá hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og hjá hópnum sem fékk stavúdín eða zídóvúdín. Aukning á beinmassa fyrir líkamann í heild var minni hjá hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl samanborið við hópinn sem fékk stavúdín eða zídóvúdín. Hjá einum þátttakanda sem fékk meðferð með tenófóvír tvísóproxíli og engum af þeim sem fékk meðferð með stavúdíni eða zídóvúdíni var um að ræða marktæka minnkun á beinþéttni í lendhrygg ($>4\%$) í viku 48. Z-gildi beinþéttni lækkuðu um $-0,012$ fyrir lendhrygg og um $-0,338$ fyrir líkamann í heild hjá þeim 64 þátttakendum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli í 96 vikur. Z-gildi beinþéttni voru ekki aðlöguð fyrir hæð og þyngd.

Í rannsókninni GS-US-104-0352 hættu 8 börn af þeim 89 börnum (9,0%) sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli notkun rannsóknarlyfsins vegna aukaverkana á nýru. Fimm þátttakendur (5,6%) sýndu rannsóknarniðurstöður sem voru í klínísku samræmi við aðlægan píplukvilla í nýrum og þar af

hættu 4 meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (miðgildi útsetningar fyrir tenófóvír tvísóproxíli var 331 vika).

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu hjá börnum

Gert er ráð fyrir því að verkun og öryggi emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu hjá unglíngum sem fylgja dagskammtaáætlun sé svipuð og hjá fullorðnum sem fylgja henni eins vel. Hugsanleg áhrif á nýru og bein vegna langtímanotkunar emtrícítabíns/tenófóvírs til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu hjá unglíngum eru óviss (sjá kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Staðfest var að ein emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl filmuhúðuð tafla jafngildi einu emtrícítabín 200 mg hörðu hylki og einni tenófóvír tvísóproxíl 245 mg filmuhúðaðri töflu eftir að stakur skammtur var gefinn heilbrigðum einstaklingum á fastandi maga. Eftir að heilbrigðir einstaklingar hafa tekið inn emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl, frásogast emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl hratt og tenófóvír tvísóproxíl umbreytist í tenófóvír. Emtrícítabín og tenófóvír reyndust ná hámarksþéttni í sermi innan 0,5 til 3,0 klst. frá því að skammtur var tekinn á fastandi maga. Gjöf emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls með mat olli u.þ.b. þriggja stundarfjórðunga töl á því að ná hámarksþéttni tenófóvírs í sermi og aukningu á AUC tenófóvírs um u.þ.b. 35% og C_{max} um u.þ.b. 15%, þegar lyfið var gefið með fituríkri eða léttri máltíð, samanborið við að gefa það á fastandi maga. Til þess að frásög tenófóvírs verði sem best er mælt með því að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka með mat.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð var dreifingarrúmmál emtrícítabíns u.þ.b. 1,4 l/kg og tenófóvírs u.þ.b. 800 ml/kg. Eftir inntöku emtrícítabíns eða tenófóvír tvísóproxíl, dreifast emtrícítabín og tenófóvír víða um líkamann. Binding emtrícítabíns *in vitro* við plasmaprótein manna var <4% og óháð styrk á bilinu 0,02 til 200 µg/ml. Binding tenófóvírs *in vitro* við plasmaprótein var minni en 0,7% og binding við sermisprótín var minni en 7,2%, við þéttni tenófóvírs á bilinu 0,01 til 25 µg/ml.

Umbrot

Umbrot emtrícítabíns eru takmörkuð. Umbrot emtrícítabíns fela meðal annars í sér oxun thíólhlutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð díastereómera (u.þ.b. 9% skammtsins) og tengingu við glúkúronsýru sem gefur af sér 2'-O-glúkúroníð (u.þ.b. 4% skammtsins). Rannsóknir *in vitro* hafa staðfest að hvorki tenófóvír tvísóproxíl né tenófóvír eru hvarfefni fyrir CYP450 ensím. Hvorki emtrícítabín né tenófóvír hömluðu umbrotum lyfja *in vitro* sem verða fyrir milligöngu einhverra af helstu CYP450 samsætuensímum manna sem taka þátt í umbrotum lyfja. Emtrícítabín hafði heldur ekki hamlandi áhrif á úrídín-5'-dífosfóglúkúronýl transferasa, ensímið sem annast glúkúronsamtengingu.

Brotthvarf

Emtrícítabín skilst aðallega út um nýru og skammturinn endurheimtist allur í þvagi (u.þ.b. 86%) og saur (u.þ.b. 14%). Þrettán prósent af skammtinum af emtrícítabíni endurheimtist í þvagi sem þrjú umbrotsefni. Úthreinsun emtrícítabíns úr líkamanum var að meðaltali 307 ml/mín. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs emtrícítabíns u.þ.b. 10 klst.

Útskilnaður tenófóvírs er aðallega um nýru, bæði með síun og virkum flutningi í nýrnápíplum, og skilst um 70-80% skammtsins óbreytt út í þvagi eftir gjöf í bláæð. Sýnileg úthreinsun tenófóvírs var að meðaltali 307 ml/mín. Úthreinsun um nýru hefur verið metin u.þ.b. 210 ml/mín., sem er umfram gaukulsíunarhraða. Það bendir til þess að virk pípluseyting sé snar þáttur í útskilnaði tenófóvírs. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs tenófóvírs hér um bil 12 til 18 klst.

Aldraðir

Lyfjahvarfarannsóknir á emtrícítabíni eða tenófóvíri (gefið sem tenófóvír tvísóproxíl) hjá öldruðum (eldri en 65 ára) hafa ekki verið gerðar.

Kyn

Lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvírs eru áþekk hjá karl- og kvenkyns sjúklingum.

Þjóðaruppruni

Ekki hefur komið í ljós klínískt mikilvægur mismunur á lyfjahvörfum emtrícítabíns sem rekja má til þjóðaruppruna. Takmarkaðar rannsóknir hafa farið fram á lyfjahvörfum tenófóvírs (gefið sem tenófóvír tvísóproxíl) hjá hópum af ólíkum þjóðaruppruna.

Börn

Lyfjahvarfarannsóknir á emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíli hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára) hafa ekki verið gerðar. Lyfjahvörf tenófóvírs við jafnvægi voru metin hjá 8 HIV-1 sýktum unglingum (á aldrinum 12 til <18 ára) með líkamsþyngd ≥ 35 kg og hjá 23 HIV-1 sýktum börnum á aldrinum 2 til <12 ára. Útsetning tenófóvírs hjá þessum börnum sem fengu daglega 245 mg skammt af tenófóvír tvísóproxíli til inntöku, eða 6,5 mg/kg líkamsþyngdar af tenófóvír tvísóproxíli upp að hámarksskammtinum 245 mg, var svipuð og útsetning hjá fullorðnum sem fengu skammt af tenófóvír tvísóproxíli 245 mg einu sinni á dag. Lyfjahvarfarannsóknir á tenófóvír tvísóproxíli hjá börnum yngri en 2 ára hafa ekki verið gerðar. Almennt má segja að lyfjahvörf emtrícítabíns hjá ungbörnum, börnum og unglingum (á aldrinum 4 mánaða og upp að 18 ára) séu svipuð og sést hjá fullorðnum.

Gert er ráð fyrir því að lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvírs (gefið sem tenófóvír tvísóproxíl) séu svipuð hjá HIV-1 sýktum og ósýktum unglingum vegna svipaðrar útsetningar fyrir emtrícítabíni og tenófóvíri hjá HIV-1 sýktum unglingum og fullorðnum einstaklingum, og svipaðrar útsetningar fyrir emtrícítabíni og tenófóvíri hjá HIV-1 sýktum og ósýktum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð gögn liggja fyrir um lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvírs eftir að lyfin eru gefin samhliða sem aðskilin lyf eða sem emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvarfabreytur voru að mestu leyti ákvarðaðar eftir að stakir skammtar af emtrícítabíni 200 mg eða tenófóvír tvísóproxíli 245 mg voru gefnir einstaklingum sem ekki höfðu HIV-sýkingu en höfðu mismunandi stig skertrar nýrnastarfsemi. Stig skertrar nýrnastarfsemi var skilgreint miðað við grunngildi kreatínínúthreinsunar (CrCl) (nýrnastarfsemi taldist eðlileg þegar CrCl > 80 ml/mín.; skerðing taldist væg þegar CrCl = 50-79 ml/mín.; skerðing taldist miðlungs þegar CrCl = 30-49 ml/mín. og skerðing taldist alvarleg þegar CrCl = 10-29 ml/mín.).

Meðaltal (frávikshlutfall, %CV) lyfjaútsetningar fyrir emtrícítabíni jókst úr 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ hjá einstaklingum með miðlungsskerðingu og 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$, hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Meðaltal (%CV) lyfjaútsetningar fyrir tenófóvíri jókst úr 2.185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 3.064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi, 6.009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu og 15.985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$, hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Búist er við að aukið bil milli skammta af emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hjá HIV-1 sýktum sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi leiði til hærri hámarksþéttni í plasma og lægri C_{min} gilda miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa blóðskilun jókst lyfjaútsetning milli skilunarlota umtalsvert á 72 klst. í 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ af emtrícítabíni og á 48 klst. í 42.857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ af tenófóvíri. Lítil klínísk rannsókn var framkvæmd til að meta öryggi, virkni gegn veirum og lyfjahvörf tenófóvír

tvísóproxíl ásamt emtrícítabíni hjá HIV-sýktum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Undirflokkur sjúklinga með grunnildi kreatínínúthreinsunar á milli 50 og 60 ml/mín. sem fékk skömmtun einu sinni á dag varð fyrir 2 - 4-faldri aukningu á útsetningu fyrir tenófóvíri og versnun á nýrnastarfsemi.

Lyfjahlvörf emtrícítabíns og tenófóvírs (gefið sem tenófóvír tvísóproxíl) hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Engin gögn eru fyrirbyggjandi til að ráðleggja skammtastærðir (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjahlvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem ekki eru sýktir af lifrabólgu B veiru og eru með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Almenn má segja að lyfjahlvörf emtrícítabíns hjá lifrabólgu B veirusýktum einstaklingum hafi verið svipuð þeim sem sjást hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV-sýktum sjúklingum.

Stakur 245 mg skammtur af tenófóvír tvísóproxíli var gefinn einstaklingum sem ekki voru sýktir af HIV en voru með skerta lifrarstarfsemi á mismunandi stigum, sem skilgreind var samkvæmt Child-Pugh-Turcotte-skalanum (CPT). Lyfjahlvörf tenófóvírs breyttust ekki verulega hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem bendir til þess að ekki sé þörf á að aðlaga skammt hjá þeim. Meðalgildi (frávikshlutfall, CV%) tenófóvírs voru C_{max} 223 (34,8%) ng/ml og $AUC_{0-\infty}$ 2.050 (50,8%) ng•klst./ml hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi samanborið við 289 (46,0%) ng/ml og 2.310 (43,5%) ng•klst./ml hjá einstaklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi og 305 (24,8%) ng/ml og 2.740 (44,0%) ng•klst./ml hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Emtrícítabín

Forklínískar upplýsingar um emtrícítabín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Tenófóvír tvísóproxíl

Forklínískar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi tenófóvír tvísóproxíl benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Niðurstöður klínískra rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum við útsetningu sem er svipuð eða meiri en útsetning sem fæst við meðferð hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, sýndu meðal annars fram á eiturverkanir í nýrum og beinum og lækkun á fosfatþéttni í sermi. Eiturverkun á bein greindist sem beinmeyra (apar) og minnkuð beinþéttni (rottur og hundar). Eiturverkun á bein hjá ungum fullorðnum rottum og hundum kom fram við útsetningu sem nam ≥ 5 -faldri útsetningu hjá börnum og fullorðnum; eiturverkun á bein kom fram hjá ungum, sýktum öpum við mikla útsetningu í kjölfar lyfjagjafar undir húð (≥ 40 -föld útsetning hjá sjúklingum). Niðurstöður rannsókna á rottum og öpum bentu til minnkaðs frásogs á fosfati í meltingarvegi með þar af leiðandi minnkaða beinþéttni, sem áhrif frá efninu.

Erfðafræðilegar eiturefnarannsóknir veittu jákvæðar niðurstöður hvað varðar mælingar á eitelfrumum músa *in vitro*, tvíráðar niðurstöður hjá einum stofni sem notaður var í Ames-prófi og lítið eitt jákvæðar í USD prófi í lifrarfrumum úr rottum. Hins vegar voru niðurstöður neikvæðar úr *in vivo* smákjarnakönnun músabeinmergs.

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum við inntöku hjá rottum og músum leiddi í ljós lágt nýgengi skeifugarnaræxla við mjög stóra skammta hjá músum. Ólíklegt er að þessi æxli skipti máli hvað menn varðar.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnarannsókn á tenófóvír tvísóproxíl minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd

unga við og eftir got við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

Notkun emtricitabíns ásamt tenófóvír tvísóproxíli

Í rannsóknum á eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum við endurtekna skammta í einn mánuð eða minna, þar sem notuð var samsetning þessara tveggja lyfja, reyndist engin versnun verða á eiturefnafræðilegum áhrifum, samanborið við rannsóknir á lyfjunum aðskildum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Forgelatíneruð sterkja
Natríum kroskarmellósi
Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Natríum sterylíúmarat
Sterínsýra

Filmuhúð

Hýprómellósi 5 cP
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Indígótín (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 2 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnur

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegri þynnu til varnar gegn raka og ljósi.

HDPE glas

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka og ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur

OPA/ÁI/PE+DES/ - Álþynnur.
Pakkingastærðir: 28, 84 filmuhúðaðar töflur og 28 x 1 filmuhúðuð tafla.

HDPE glas

Háþéttnipólýetýlen (HDPE) glas með barnheldu öryggisloki úr pólýprópýleni með innfelldu rakadrægu kísilgelpurkefni.

Pakkningastærðir: 30 filmuhúðaðar töflur (1 x 30) og 90 filmuhúðaðar töflur (3 x 30).
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Dynnur

EU/1/16/1151/001 - 28 filmuhúðaðar töflur

EU/1/16/1151/003 - 84 filmuhúðaðar töflur

Glas

EU/1/16/1151/002 - 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/16/1151/004 - 90 (3 x 30) filmuhúðaðar töflur

EU/1/16/1151/005 – 28 x 1 filmuhúðuð tafla

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. desember 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. september 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

– Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

– Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

– Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir lækningar sem gert er ráð fyrir að ávísi/noti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka annaðhvort hjá unglingum til meðferðar við HIV-1 sýkingu eða hjá fullorðnum og unglingum til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu (PrEP) fái afhentan fræðslupakka sem er ætlaður læknum og inniheldur samantekt á eiginleikum lyfsins og viðeigandi fræðslubækling, samkvæmt eftirfarandi:

- Fræðslubæklingur um nýrnastarfsemi hjá HIV-smituðum börnum
- PrEP-fræðslubæklingur fyrir ávísendur lyfja sem nefnist „Important Safety Information for Prescribers About Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka for a Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Indication“ (Mikilvægar öryggisupplýsingar um Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ætlaðar læknum sem ávísa lyfinu til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu)
- Gátlisti fyrir ávísendur um fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP)
- PrEP-fræðslubækningur fyrir einstaklinga í áhættu sem nefnist „Important Information About Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka to Reduce the Risk of getting Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection“ (Mikilvægar upplýsingar um lágmörkun áhættu á að smitast af alnæmisveiru (HIV)).
- PrEP-áminningaspjald

Fræðslubæklingur um nýrnastarfsemi hjá HIV-smituðum börnum:

Fræðslubæklingurinn um nýrnastarfsemi hjá HIV-smituðum börnum ætti að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Að mælt er með þverfaglegri nálgun vegna meðferðar hjá börnum
- Að aukin hættu er á nýrnasjúkdómum hjá HIV-sýktum sjúklingum í tengslum við lyf á borð við Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl
- Að ekki er mælt með því að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi
- Að forðast á að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka samhliða lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru eða ef slík lyf hafa verið notuð nýlega. Ef Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er notað ásamt lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru þarf að fylgjast nákvæmlega með nýrnastarfsemi samkvæmt ráðlagðri áætlun
- Að meta á nýrnastarfsemi hjá börnum við grunnildi áður en meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er hafin
- Mikilvægi reglulegs eftirlits með nýrnastarfsemi meðan á meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka stendur
- Ráðlagða áætlun fyrir eftirlit með nýrnastarfsemi að teknu tilliti til þess hvort aðrir áhættuþættir nýrnastarfsemi séu til staðar
- Ef staðfest er að fosfat í sermi er $< 3,0$ mg/dl ($0,96$ mmól/l) hjá barni sem er að fá meðferð með tenófóvír tvísóproxíli á að endurmeta nýrnastarfsemi innan viku. Ef fram koma nýrnakvillar eða grunur vaknar um slíkt á að leita ráðlegginga hjá sérfræðingi í nýrnasjúkdómum til þess að íhuga að stöðva meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
- Að Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka gæti minnkað beinþéttni og að áhrif breytinga sem tengjast Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka á langtímaheilbrigði beina og hættu á beinbrotum í framtíðinni hjá börnum eru óviss
- Ef fram kemur afbrigðileiki í beinum eða grunur vaknar um slíkt á að leita ráðlegginga hjá innkirtlasérfræðingi og/eða sérfræðingi í nýrnasjúkdómum

Fræðslubæklingur fyrir ávísendur um fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP):

- Áminning um mikilvægar öryggisupplýsingar varðandi notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fyrir PrEP hjá fullorðnum og unglingum
- Áminning um þætti sem hjálpa til við að auðkenna einstaklinga sem eiga mikla hættu á að fá HIV-1
- Áminning um hættu á að þol myndist gegn lyfjum gegn HIV-1 hjá einstaklingum með ógreinda HIV-1-sýkingu
- Veitir öryggisupplýsingar um fylgni við meðferð, HIV-prófun og stöðu nýrna, beina og lifrabólgu B veiru.

Gátlisti fyrir ávísendur um fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP):

- Áminningar um mat/ráðgjöf við fyrstu skoðun og eftirfylgni.

Fræðslubæklingur fyrir einstaklinginn sem er í áhættu (heilbrigðisstarfsmaður afhendir) um fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP):

- Áminningar um hvað einstaklingurinn þarf að vita áður en og á meðan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er tekið til að lágmarka áhættu á HIV sýkingu
- Áminning um mikilvægi þess að fylgja ráðlagðri skammtaáætlun nákvæmlega
- Veitir upplýsingar um hvernig taka á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
- Veitir upplýsingar um hugsanlegar aukaverkanir
- Veitir upplýsingar um hvernig geyma á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Áminningaspjald fyrir einstaklinginn sem er í áhættu (heilbrigðisstarfsmaður afhendir) um fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP):

- Áminningar um að fylgja skammtaáætlun
- Áminningar um að mæta í áætlaðar skoðanir á læknastofu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA/fyrir þynnur og glas

1. HEITI LYFS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem jafngildir 300,7 mg af tenófóvír tvísóproxíl súkksínati eða 136 mg af tenófóvíri).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Þynnur:

28 filmuhúðaðar töflur

84 filmuhúðaðar töflur

28 x 1 filmuhúðuð tafla

Glas:

30 filmuhúðaðar töflur

90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Glas:

Geymsluþol eftir að glas hefur verið opnað: 2 mánuðir.

Dags. opunar: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Þynnur:

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegri þynnu til varnar gegn raka og ljósi.

Glas:

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka og ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Þynnur:

28 filmuhúðaðar töflur: EU/1/16/1151/001

84 filmuhúðaðar töflur: EU/1/16/1151/003

28 x 1 filmuhúðuð tafla: EU/1/16/1151/005

Glas:

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/16/1151/002

90 (3 x 30) filmuhúðaðar töflur: EU/1/16/1151/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR (OPA/ÁL/PE+DES-ÁLÞYNNUR)**

1. HEITI LYFS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg filmhúðaðar töflur
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem jafngildir 300,7 mg af tenófóvír tvísóproxíl súkksínati eða 136 mg af tenófóvíri).

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 2 mánuðir.
Dags. opunar:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka og ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (*emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
3. Hvernig nota á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og við hverju það er notað

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur tvö virk efni, *emtrícítabín* og *tenófóvír tvísóproxíl*. Bæði þessi virku efni eru lyf *gegn retróveirum* sem notuð eru til meðferðar við HIV-sýkingu. Emtrícítabín er *núkleósíðabakritahemill* og tenófóvír er *núkleótíðabakritahemill*. Bæði þessi lyf eru almennt þekkt sem NRTI-lyf og þau verka með því að hamla eðlilegri starfsemi ensíms (bakrita) sem veiran þarf nauðsynlega á að halda til þess að geta fjölgað sér.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er notað til meðferðar við sýkingu af völdum alnæmisveiru 1 (HIV-1) hjá fullorðnum.**
- **Lyfið er einnig notað til meðferðar við HIV-sýkingu hjá unglíngum á aldrinum 12-18 ára sem vega a.m.k. 35 kg** og hafa áður fengið meðferð með HIV-lyfum sem hafa ekki lengur áhrif eða hafa valdið aukaverkunum.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ber ávallt að nota í samsettri meðferð með öðrum lyfjum til meðferðar við HIV-sýkingu.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka má gefa í stað emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls sem notuð eru hvort um sig í sömu skömmtum.

Einstaklingar sem eru HIV-jákvæðir geta enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þeir noti þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækninn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Lyfið lækna ekki HIV sýkingu. Á meðan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er tekið getur samt komið til sýkinga eða annarra sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingu.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er einnig notað til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og unglíngum frá 12 ára fram að 18 ára aldri sem vega a.m.k. 35 kg,** þegar það er tekið daglega, samhliða öruggu kynlífi: Sjá lista í kafla 2 yfir varúðarráðstafanir til að verjast HIV sýkingu.

2. Áður en byrjað er að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Ekki má nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til meðferðar við HIV eða til að draga úr hættu á að fá HIV ef um er að ræða ofnæmi fyrir emtricitabíni, tenofóvíri, tenofóvír tvísóproxíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

→ Ef þetta á við um þig, segðu þá læknum samstundis frá því.

Áður en Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er tekið til að draga úr hættu á að fá HIV:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka getur aðeins dregið úr hættu á að fá HIV **áður** en þú hefur sýkst.

- **Þú verður að vera HIV-neikvæð/ur áður en byrjað er að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til að draga úr hættu á að fá HIV.** Þú verður að fara í próf til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þegar með HIV sýkingu. Ekki má taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til að draga úr hættu nema staðfest hafi verið að þú sért HIV-neikvæð/ur. Einstaklingar sem eru með HIV þurfa að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka í samsetningu með öðrum lyfjum.
 - **Mörg HIV-próf greina ekki nýlega sýkingu.** Ef þú færð influensulík veikindi gæti það þýtt að þú hafir nýlega smitast af HIV. Þetta geta verið merki um HIV sýkingu:
 - þreyta
 - hiti
 - verkir í liðum eða vöðvum
 - höfuðverkur
 - uppköst eða niðurgangur
 - útbrot
 - nætursviti
 - stækkaðir eitlar í hálsi eða nára
- **Segðu læknum frá öllum flensulíkum veikindum**, annaðhvort í mánuðinum áður en þú byrjaðir að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eða hvenær sem er meðan þú hefur tekið Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þegar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er tekið til að draga úr hættu á HIV sýkingu:

- Taktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka á hverjum degi **til að draga úr hættunni, ekki eingöngu þegar þú heldur að þú hafir verið í hættu á að fá HIV sýkingu.** Þú mátt ekki sleppa að taka skammt af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eða hætta að taka það. Skammtar sem ekki eru teknir geta aukið hættuna á HIV sýkingu.
- Farðu reglulega í HIV-próf.
- Ef þú heldur að þú sért með HIV sýkingu skaltu láta lækinn vita strax. Hann gæti framkvæmt fleiri prófanir til að ganga úr skugga um að þú sért enn HIV-neikvæð/ur.
- **Ekki er víst að meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka einu sér hindri HIV sýkingu.**
 - Stundaðu alltaf öruggt kynlíf. Notaðu smokka til að draga úr snertingu við sæði, leggangavökva eða blóð.
 - Ekki deila persónulegum hlutum sem geta verið með blóð eða líkamsvökva á sér eins og tannburstum og rakvélablöðum.
 - Ekki deila eða endurnýta nálar eða annan búnað til inndælingar eða fíkniefnaneyslu.
 - Láttu prófa þig fyrir öðrum kynsjúkdómum eins og sárásótt og lekanda. Þessar sýkingar auðveldla HIV veirunni að smita þig.

Ræddu við lækinn ef þú hefur frekari spurningar um hvernig á að koma í veg fyrir að fá HIV sýkingu

eða að smita aðra af HIV.

Þegar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er tekið til meðferðar við HIV eða til að minnka líkur á að smitast af HIV:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka getur haft áhrif á nýrun.** Áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur gæti læknirinn viljað taka blóðprufur til að mæla nýrnastarfsemi. Láttu lækninn vita ef þú hefur verið með nýrnasjúkdóm, eða ef einhver frávik hafa komið fram í prófum sem gætu gefið til kynna nýrnavandamál. Unglingar sem eru fyrir með nýrnavandamál eiga ekki að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Ef nýrnavandamál eru til staðar gæti læknirinn ráðlagt þér að hætta að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eða, ef þú ert þegar með HIV, að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sjaldnar. Ekki er mælt með notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm eða ert í blóðskilun.

- **Beinkvillar** (langvarandi eða versnandi beinverkir sem valda stundum brotum) geta einnig komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapiplum (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*). Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir beinverkjum eða beinbrotnar.

Tenófóvír tvísóproxíl getur einnig dregið úr beinþéttni. Greinilegst var beintapið í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli samhliða örvuðum próteasahefli.

Almennt er lítið vitað um langtíma áhrif tenófóvír tvísóproxíls á beinheilsu og hættu á beinbrotum hjá fullorðnum sjúklingum og börnum.

Láttu lækninn vita ef þú ert með beinþynningu. Sjúklingar með beinþynningu eru í aukinni hættu á að beinbrotna.

- **Ræddu við lækninn ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þ.m.t. lifrabólgu.** Sjúklingar sem eru sýktir af HIV sem einnig eru með lifrarsjúkdóm (þ.m.t. langvinna lifrabólgu B eða C) sem meðhöndlaðir eru með lyfjum gegn retróveirum, eru í aukinni hættu að fá alvarlega, og hugsanlega banvæna, fylgikvilla í lifur. Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B eða C mun læknirinn íhuga vandlega hvaða meðferðaráætlun er best fyrir þig.
- **Þú þarft að vita hver lifrabólgu B veiru (HBV) sýkingarstaða þín er** áður en þú byrtar að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Ef þú ert með lifrabólgu B er alvarleg hættu á lifravandamálum þegar hætt er að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, hvort sem þú ert einnig með HIV eða ekki. Mikilvægt er að hætta ekki að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka án þess að ræða við lækni: sjá kafla 3, *Ekki má hætta töku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*.
- **Ræddu við lækninn ef þú ert eldri en 65 ára.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hefur ekki verið rannsakað í hópi sjúklinga eldri en 65 ára.
- **Ræddu við lækninn ef þú hefur laktósaþþol** (sjá Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur laktósa síðar í þessum kafla).

Börn og unglingar

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er ekki ætlað til notkunar fyrir börn undir 12 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Ekki taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ef þú tekur nú þegar önnur lyf sem innihalda annað lyfið í Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl) eða einhver önnur lyf gegn veirum sem innihalda tenófóvír alafenamíð, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl.

Notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka með öðrum lyfjum sem geta skaðað nýrun: sérstaklega er mikilvægt að láta lækinn vita ef þú ert að taka þessi lyf, þeirra á meðal eru:

- aínóglýkósíð (við bakteríusýkingu)
- amfóterísín B (við sveppasýkingu)
- foskarnet (við veirusýkingu)
- gancíklóvír (við veirusýkingu)
- pentamídín (við sýkingum)
- vankómýsín (við bakteríusýkingu)
- interleukín-2 (til meðferðar við krabbameini)
- cídófóvír (við veirusýkingu)
- bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs, til að draga úr verkjum í beinum eða vöðvum)

Ef þú notar annað lyf gegn veirum sem nefnist próteasahemill til meðferðar við HIV-sýkingu gæti lækinn pantað blóðprufur til að fylgjast náið með nýrnastarfsemi.

Einnig er mikilvægt að láta lækinn vita ef ledipasvír/sófósóbúvír, sófósóbúvír/velpatasvír eða sófósóbúvír/velpatasvír/voxilaprevír er notað til meðferðar við sýkingu af völdum lifrabólgu C.

Notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka með öðrum lyfjum sem innihalda dídánósín (til meðferðar við HIV-sýkingu): Ef Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er tekið með öðrum veirulyfjum sem innihalda dídánósín getur magn dídánósíns í blóði aukist og CD4 frumum getur fækkað. Þegar lyf sem innihéldu tenófóvír tvísóproxíl og dídánósín voru tekin samhliða var í mjög sjaldgæfum tilfellum tilkynnt um bólgu í brisi og mjólkursýrublóðsýringu (of mikla mjólkursýru í blóðinu), sem getur verið banvæn. Lækinn mun íhuga vandlega hvort hann meðhöndli þig með samsetningu tenófóvírs og dídánósíns.

→ **Láttu lækinn vita** ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka með mat eða drykk

- Ef mögulegt er skal taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka með mat.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú hefur tekið Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka á meðgöngu getur lækinn óskað eftir reglulegum blóðrannsóknnum og öðrum rannsóknnum til að fylgjast með þroska barnsins. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu er ávinningur þess að nota vörn gegn HIV meiri en hættan á aukaverkunum.

- **Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka stendur.** Þetta er vegna þess að virku efnin í þessu lyfi skiljast út í brjóstamjólkvenna.
- Ef þú ert kona með HIV er mælt með því að þú hafir ekki barn á brjósti, til þess að forðast smitun veirunnar til ungbarnsins með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli á meðan þú tekur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, **aktu þá ekki** og stjórnaðu hvorki tækjum né vélum.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríumi í hverri töflu, þ.e. er nánast natríumlaust.

3. Hvernig nota á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um.** Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til meðferðar við HIV sýkingu er:

- **Fullorðnir:** ein tafla á dag, helst með mat.
- **Unglingar frá 12 ára fram að 18 ára aldri sem veiga a.m.k. 35 kg:** ein tafla á dag, helst með mat.

Ráðlagður skammtur af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til að minnka líkur á að smitast af HIV er:

- **Fullorðnir:** ein tafla á dag, helst með mat. **Unglingar frá 12 ára fram að 18 ára aldri sem veiga a.m.k. 35 kg:** ein tafla á dag, helst með mat.

Ef þú átt erfitt með að kyngja má nota skeið til að mylja töfluna. Blandaðu síðan duftinu í u.þ.b. 100 ml (hálfu glas) af vatni, appelsínusafa eða vínberjasafa og drekktu samstundis.

- **Takið ávallt þann skammt sem læknirinn ráðleggur.** Það er gert til þess að tryggja að lyfið hafi fulla verkun og til þess að draga úr líkum á myndun ónæmis gegn meðferðinni. Breytið ekki skammtinum nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.
- **Ef þú færð meðferð við HIV sýkingu** mun læknirinn ávís Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ásamt öðrum andretróveirulyfjum. Kynntu þér upplýsingarnar í fylgiseðlum hinna lyfjanna gegn retróveirum til að fá leiðbeiningar um hvernig á að taka þau lyf.
- **Ef þú tekur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til að draga úr hættu á að fá HIV sýkingu** skaltu taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka á hverjum degi, ekki eingöngu þegar þú heldur að þú hafir verið í hættu á að fá HIV sýkingu.

Ræddu við læknum ef þú hefur frekari spurningar um hvernig á að koma í veg fyrir að fá HIV eða að smita aðra af HIV.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekið er í ógáti meira en ráðlagður skammtur af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka skal hafa samband við læknum eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Taktu töfluglasið með þér svo að þú getir auðveldlega lýst því sem þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Mikilvægt er að gleyma engum skammti af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

- **Ef þú uppgötvar það innan 12 klst.** frá þeim tíma sem þú vanalega tekur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, skaltu helst taka töfluna með mat eins fljótt og auðið er. Taktu síðan næsta skammt á áætluðum tíma.
- **Ef þú uppgötvar það eftir 12 klst.** eða meira frá þeim tíma sem þú vanalega tekur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, skaltu ekki taka skammtinn sem sleppt var. Bíddu og taktu næsta skammt, helst með mat, á áætluðum tíma.

Ef þú kastar upp innan 1 klst. eftir að Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er tekið, skaltu taka aðra töflu. Ekki er þörf á að taka aðra töflu ef kastað er upp seinna en 1 klst. eftir að Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er tekið.

Ef hætt er að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **Ef þú notar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til meðferðar við HIV sýkingu** og hættir að taka töflurnar getur það minnkað virkni meðferðarinnar gegn HIV sem lækningin hefur ráðlagt.

- **Ef þú tekur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til að draga úr hættu á að fá HIV** máttu ekki hætta að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eða sleppa skömmtum. Ef þú hættir að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eða sleppir skömmtum, getur það aukið hættuna á HIV sýkingu.

→ **Ekki hætta að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka án þess að hafa samband við lækning.**

- **Ef þú ert með lifrabólgu B** er sérstaklega mikilvægt að hætta ekki meðferðinni með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka án þess að ræða fyrst við lækning. Þú getur þurft að fara í blóðprufur í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulífur er ekki mælt með að hætta meðferð þar sem slíkt getur leitt til versunar lifrabólgu, sem getur verið lífshættuleg.

→ **Segðu lækningum samstundis frá** öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum að meðferð lokinni, einkum einkennum sem þú tengir við sýkinguna af lifrabólgu B.

Leitið til lækningisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir:

- **Mjólkursýrublóðsýring** (of mikil mjólkursýra í blóðinu) er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg. Mjólkursýrublóðsýring kemur oftast fram hjá konum, einkum ef þær eru í ofþyngd, og hjá einstaklingum með lifrarsjúkdóma. Eftirfarandi aukaverkanir geta verið merki um mjólkursýrublóðsýringu:

- djúp og hröð öndun
- sljóleiki
- ógleði, uppköst
- kviðverkur

→ **Ef þú heldur að þú gætir verið með mjólkursýrublóðsýringu, leitaðu þá strax lækningaástoðar.**

- **Öll merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi, AIDS) og sögu um tækifærissýkingar (sýkingar sem koma fram hjá einstaklingum með veikt ónæmiskerfi), geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV-meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að berjast gegn sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.

- **Sjálfsnæmissjúkdómar**, þegar ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvefjum, geta einnig

komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar við HIV-sýkingu. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Fylgstu með einkennum sýkinga eða öðrum einkennum eins og:

- vöðvamáttleysi
- máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp að bolnum
- hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni

→ Ef þú tekur eftir þessum eða einhverjum öðrum einkennum um bólgu eða sýkingu, leitaðu þá strax lækniástoðar.

Hugsanlegar aukaverkanir:

Mjög algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur, uppköst, ógleði
- sundl, höfuðverkur
- útbrot
- slappleiki

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- minnkað fosfat í blóði
- aukinn kreatínínasa

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- verkir, kviðverkur
- svefnörðugleikar, óeðlilegir draumar
- meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir, tilfinning um þenslu í kvið, vindgangur
- útbrot (þ.m.t. rauðir dýlar eða flekkir, stundum með blöðrumyndun og þrota í húð), sem geta verið af ofnæmistoga, kláði, breytingar á húðlit, þ.m.t. dökkar litaskellur á húð
- önnur ofnæmisviðbrögð, á borð við öngljóð, þrota eða vönkun

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- lítinn fjöldi hvítra blóðfrumna (fækkun hvítra blóðfrumna getur gert þig næmari fyrir sýkingum)
- aukin þríglýseríð (fitusýrur), galllitarefni eða sykur í blóðinu
- vandamál í lifur og brisi

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- kviðverkur vegna bólgu í brisi
- þroti í andliti, á vörum, tungu eða hálsi
- blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðfrumna)
- niðurbrot vöðva, verkir eða slappleiki í vöðvum sem geta komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapiplum

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- minnkað kalíum í blóði
- aukið kreatínín í blóðinu
- breytingar á þvagi

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- mjólkursýrublóðsýring (sjá Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir)
- fitulifur
- gul húð eða augu, kláði, eða kviðverkur vegna bólgu í lifur
- bólga í nýrum, mikil þvagliát og þorsti, nýrnabilun, frumuskemmdir í nýrnapiplum

- mýking beina (með beinverkjum og sem veldur stundum brotum)
- bakverkur af völdum nýrnnavandamála

Frumuskemmdum í nýrnáþlum kann að fylgja niðurbrot vöðva, mýking beina (með beinverkjum og sem veldur stundum brotum), vöðvaverkir, slappleiki í vöðvum og minnkað kalíum og fosfat í blóði.

→ **Ef vart verður við einhverjar þeirra aukaverkana sem taldar eru upp hér fyrir ofan eða ef einhverjar aukaverkanir verða alvarlegar** skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt.

- **Beinkvillar.** Hjá sumum sjúklingum sem taka samsett andretróveirulyf eins og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Taka slíkra lyfja í langan tíma, notkun barkstera, áfengisnotkun, mjög veikt ónæmiskerfi og yfirþyngd eru nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir þróun þessa sjúkdóms. Einkenni um beindrep eru:
 - stirðleiki í liðum
 - eymsli og verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl)
 - erfiðleikar við hreyfingu

→ **Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu ræða við lækinn.**

Á meðan á meðferð við HIV-sýkingu stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitur er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum

- Börn sem fá emtricitabín fá oft litabreytingar á húð,
 - þar á meðal dökka bletti
- Algengt er að fram komi lækkun á rauðum blóðkornum hjá börnum (blóðleysi).
 - Það getur valdið því að barnið finnur fyrir þreytu eða mæði.

→ **Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu ræða við lækinn.**

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir {EXP}. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þynnur

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegri þynnu til varnar gegn raka og ljósi.

Glas

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka og ljósi.

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 2 mánuðir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda

umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur

- Virku innihaldsefni eru emtricitabín og tenófóvír tvísóproxíl.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtricitabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem jafngildir 300,7 mg af tenófóvír tvísóproxíl súkksínati eða 136 mg af tenófóvíri).
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: forgelatíneruð sterkja, natríum kroskarmellósi, laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríum sterylfúmarat, sterínsýra.
Filmuhúð: hýprómellósi 5 cP, títantvíoxíð (E171), makrógól, indígótín (E132). Sjá kafla 2 „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur laktósa“, „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og pakkningastærðir

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka filmuhúðaðar töflur eru bláar, sporöskjulaga, tvíkúptar töflur, 20 mm x 10 mm að stærð.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er fáanlegt í öskjum með 28, 84 filmuhúðuðum töflum og 28 x 1 filmuhúðaðri töflu í þynnum.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er einnig fáanlegt í glösum með 30 töflum, með barnheldu öryggisloki úr plasti, með innfelldu rakadrægu kísilgel þurrkefni til að vernda töflurnar. Eftirfarandi pakkningarstærðir eru fáanlegar: ytri öskjur sem innihalda 1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum og 90 (3 glös með 30) filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

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

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.