

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtricitabini og 245 mg af tenofovir disoproxili (sem jafngildir 291,5 mg af tenofovir disoproxil fosfati og 136 mg af tenofoviri).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Blá, sporöskjulaga, tvíkúpt filmuhúðuð tafla án skoru og u.þ.b. 19,35 x 9,75 mm að stærð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð gegn HIV-1 sýkingu

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva er einnig notað til meðferðar á unglíngum sem eru smitaðir af HIV-1 veirunni, þegar NRTI ónæmi eða eiturverkanir 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 Zentiva 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 Zentiva 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 emtricitabin og tenofovir disoproxil sem aðskilin lyf til meðferðar á HIV-1 sýkingu ef nauðsynlegt verður að stöðva gjöf eða breyta skammti annars lyfjapáttarins í Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Vinsamlegast leitið upplýsinga um lyfin í samantekt á eiginleikum lyfs.

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaáætlun (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Emtricitabin og tenofovir skiljast út um nýru og útsetning fyrir emtricitabini og tenofoviri 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 hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun < 80 ml/mín. ef hugsanlegur ávinningur af meðferð telst veða 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 stakskammts af emtricitabini og tenofovir disoproxili 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 emtricitabin/tenofovir disoproxil hjá börnum yngri en 12 ára (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku. Æskilegt er að Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sé tekið inn með mat. Sundra má filmuhúðuðu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva töflunni í u.þ.b. 100 ml af vatni, appelsínusafa eða vínberjasafa og taka samstundis.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum 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

Sjúklingar með HIV-1 stökkbreytingar

Forðast skal að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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

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

Eingöngu má nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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-1 ástand og reglubundnar prófanir fyrir öðrum kynsjúkdómum).

Hætta á þolmyndun við ógreinda HIV-1 sýkingu

Eingöngu má nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 mótefnavaka/mótefnaprófi meðan þeir taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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.

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

Zentiva í að minnsta kosti einn mánuð og staðfesta þarf HIV-1 neikvæðni áður en Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu er hafin.

Mikilvægi meðferðarhaldni

Mikil fylgni er á milli meðferðarhaldni og árangurs emtricitabine/tenofovir disoproxil við að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu eins og sýnt var fram á með mælanlegri lyfjapéttni 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 Zentiva.

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 emtricitabin/tenofovir disoproxils 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 viðkomandi lyfs fyrir þau lyf. Sjá einnig Notkun með ledipasviri og sofosbuviri eða sofosbuviri og velpatasviri hér fyrir neðan.

Tenofovir disoproxil er ætlað til meðferðar við sýkingu af völdum lifrabólgu B veiru og emtricitabin hefur reynst verka gegn lifrabólgu B veiru í rannsóknum á lyfhrifum en öryggi og verkun emtricitabin/tenofovir disoproxils hafa ekki verið staðfest sérstaklega hjá sjúklingum með langvinna sýkingu af völdum lifrabólgu B veiru.

Þegar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva meðferð er hætt hjá sjúklingum sem eru sýktir af lifrabólgu B veiru getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum sem eru sýktir af lifrabólgu B veiru sem hætta notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, bæði með klínísku 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 emtricitabin/tenofovir disoproxils hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi kvilla í lifur. Lyfjahvörf tenofovirs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og engrar aðlögunar er þörf á skömmtum. Lyfjahvörf emtricitabins hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sé tekið mið af því hversu smávægileg umbrot eru í lifur og því að brotthvarf emtricitabins fer fram um nýru er ólíklegt að aðlaga þurfi skammta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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

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

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Mælt er með að ákvarða kreatínínúthreinsun hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er hafin gegn HIV-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 þrjá 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 *Samhliða gjöf 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 Zentiva, 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 Zentiva 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 Zentiva ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir.

Öryggi nýrna við notkun emtricitabin/tenofovir disoproxil hefur aðeins verið rannsakað í takmörkuðum mæli hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem eru 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 tenofovir disoproxil ásamt emtricitabini á 24 klst. fresti fyrir 2-4-falt hærrí útsetningu fyrir tenofovir og versnun á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Því er þörf á vandlegu mati á ávinningi/áhættu þegar Emtricitabine/tenofovir disoproxil Zentiva er notað af sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín. og hafa skal náíð eftirlit með nýrnastarfsemi. Auk þess skal hafa náíð eftirlit með klínískri svörun við meðferð hjá sjúklingum sem fá Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva með lengri bilum milli skammta. Ekki er ráðlagt að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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

Emtricitabin/tenofovir disoproxil 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir.

Áhrif á bein

Afbrigðileiki í beinum eins og beinmeyra, sem getur komið fram sem þrálátur eða versnandi beinverkur og getur í sjaldgæfum tilvikum stuðlað að broti, getur tengst aðlægum píplukvilla í nýrum af völdum tenofovir disoproxil (sjá kafla 4.8).

Einnig getur verið að tenofovir disoproxil valdi minnkaðri beinþéttni (bone mineral density, BMD).

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

Meðferð við HIV-1 sýkingu

Í 144 vikna klínískri samanburðarrannsókn (GS-99-903) þar sem tenofovir disoproxil var borið saman við stavudín í samsettri meðferð með lamivudín og efavirenzi 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 beinvísnum frá upphafsgildum voru marktækt meiri í 144. viku hjá meðferðarhópnum sem fékk tenofovir disoproxil. 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 tenofovir disoproxili sem hluta meðferðar sem innihélt örvaðan próteasahemil. Á heildina litið, í ljósi afbrigðileika í beinum í tengslum við tenofovir disoproxil og takmarkana langtímagagna um áhrif tenofovir disoproxils á heilbrigði beina 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 grunnildi að 24. viku á bilinu 0,4% til 1,0% fyrir mjöðm, hrygg, lærleggsháls og lærhnútu hjá körlum sem fengu emtricitabin/tenofovir disoproxil daglega til fyrirbyggjandi meðferðar (n = 247) samanborið við lyfleysu (n = 251).

Áhrif á nýru og bein hjá börnum

Óvissa ríkir um langtímaáhrif tenofovir disoproxils á nýru og bein meðan á meðferð við HIV-1 sýkingu stendur hjá börnum og langtímaáhrif emtricitabin/tenofovir disoproxils á nýru og bein 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 tenofovir disoproxils til meðferðar við HIV-1 lýkur eða eftir að notkun emtricitabin/tenofovir disoproxils til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu lýkur.

Mælt er með þverfaglegri nálgun til að meta ávinning og áhættu af notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hefst til meðferðar við HIV-1 eða til 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 emtricitabin/tenofovir disoproxili 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Einnig ætti að íhuga að gera hlé á notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ef nýrnastarfsemi fer versnandi jafnt og þétt án þess að önnur ástæða finnist fyrir því.

Samhliða meðferð og hætta 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 emtricitabin/tenofovir disoproxil hjá einstaklingum undir 18 ára aldri með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Ekki á að hefja meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi og stöðva á meðferð hjá börnum ef nýrnastarfsemi skerðist meðan á notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva stendur.

Áhrif á bein

Notkun tenofovir disoproxils getur valdið lækkun á beinþéttni. Áhrif breytinga á beinþéttni í tengslum við tenofovir disoproxil á langtíma heilbrigði 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxils 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 nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykkrta 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 stavudini, dídanosini og zidovudini. 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 zidovudini. 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 cytómegalóveiru, 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 Zentiva, 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 líkamsþyngdarstuðull (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.

Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Forðast skal að nota Emtricitabine/tenofovir disoproxil Zentiva sé verið að nota lyf með eiturverkun á nýru eða hafi þau verið notuð nýverið (sjá kafla 4.5). Sé samhliða gjöf lyfja með eiturverkun á nýru eða 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 tenofovir disoproxili og sem voru með áhættuþætti hvað varðar truflun á nýrnastarfsemi. Ef Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er gefið samhliða bólgueyðandi gigtarlyfi, skal fylgjast með nýrnastarfsemi á fullnægjandi hátt.

Tilkynnt hefur verið um aukna hættu á skertri nýrnastarfsemi hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem fá tenofovir disoproxil samhliða próteasahemli örvuðum af ritonaviri eða cobicistati. 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 tenofovir disoproxils með örvuðum próteasahemli.

Ekki skal gefa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva samhliða öðrum lyfjum sem innihalda emtricitabin, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid eða aðrar cytidinhliðstæður á borð við lamivudin (sjá kafla 4.5). Ekki skal gefa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva samhliða adefovir dipivoxili.

Notkun með lepidasvíri og sofosbuvíri, sofosbuvíri og velpatasvíri eða sofosbuvíri, velpatasvíri og voxilaprevíri

Sýnt hefur verið fram á að samhliða gjöf tenofovir disoproxils og ledipasvírs/sofosbuvírs, sofosbuvírs/velpatasvírs eða sofosbuvírs/velpatasvírs/voxilaprevírs eykur plasmáþéttni tenofovírs,

sérstaklega þegar það er notað ásamt meðferð við alnæmisveiru (HIV) sem inniheldur tenofovir disoproxil og lyfjahvarfahvata (ritonavir eða cobicistat).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenofovir disoproxils samhliða ledipasviri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviri eða sofosbuvirs/velpatasvirs/voxilaprevirs og lyfjahvarfahvata. Íhuga skal hugsanlega áhættu og ávinning sem samhliða gjöf þessara lyfja hefur í för með sér, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á nýrnabilun. Hafa skal eftirlit með aukaverkunum sem tengjast tenofovir disoproxili hjá sjúklingum sem fá ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eða sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir samhliða tenofovir disoproxili og örvuðum HIV-próteasahemli.

Samhliða gjöf tenofovir disoproxils og didanosins

Samhliða gjöf er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Þríþætt núkleósíðmeðferð

Greint hefur verið frá hárrí títíni meðferðarbrests og að fram kæmi lyfjaónæmi, hvoru tveggja á fyrstu stigum meðferðar hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, þegar tenofovir disoproxil var gefið samhliða lamivudini og abacaviri og einnig samhliða lamivudini og didanosini sem meðferð einu sinni á dag. Lamivudin og emtricitabin 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 Zentiva er gefið með þriðju núkleósíðhliðstæðunni.

Aldraðir

Emtricitabin/tenofovir disoproxil 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 Zentiva er gefið öldruðum einstaklingum.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. 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 Zentiva inniheldur emtricitabin og tenofovir disoproxil geta allar þær milliverkanir sem greindar hafa verið hjá hverju þessara lyfja átt við um Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Lyfjahvörf emtricitabins og tenofovirs við jafnvægi breyttust ekki við það að emtricitabin og tenofovir disoproxil 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 hætta á CYP450 milliverkunum milli emtricitabins og tenofovirs disoproxils og annarra lyfja.

Ekki er mælt með samhliðanotkun

Ekki skal gefa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva samhliða öðrum lyfjum sem innihalda emtricitabin, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid eða aðrar cytidinhliðstæður á borð við lamivudin (sjá kafla 4.4).

Ekki skal gefa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva samhliða adefovir dipivoxili.

Didanosin

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

Lyf sem hverfa brott um nýru

Þar sem emtricitabin og tenofovir hverfa fyrst og fremst brott um nýrun getur samhliða lyfjagjöf Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og lyfja sem draga úr nýrnastarfsemi eða eru í samkeppni um virka pípluseytingu (t.d. cidofovir) aukið sermisstyrk emtricitabins, tenofovirs og/eða lyfjanna sem gefin eru samhliða.

Forðast skal notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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, amínóglýkósíð, amphotericin B, foskarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir og interleukin-2 (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 „q.d.“). 90% öryggisbil er gefið upp í sviga ef slíkt er fyrir hendi.

Tafla 2: Milliverkanir milli Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eða stakra efnispátta þess og annarra lyfja

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabini 200 mg, tenofoviri disoproxili 245 mg)
SÝKLALYF		
Andretróveirulyf		
Próteasahemlar		
Atazanavir/ritonavir/ tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenofoviri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofoviri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Darunavir/ritonavir/ tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenofoviri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofoviri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Lopinavir/ritonavir/ tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66)	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenofoviri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofoviri, þ.m.t. á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samfimis gjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabini 200 mg, tenofoviri disoproxili 245 mg)
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
NRTI-lyf		
Didanosin/tenofovir disoproxil	Pegar tenofovir disoproxil er gefið samhliða didanosini leiðir það til 40-60% aukningar á altækri útsetningu fyrir didanosini.	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og didanosins (sjá kafla 4.4). Aukin altæk útsetning fyrir dídánósíni getur aukið aukaverkanir sem tengjast dídánósíni. Mjög sjaldan hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum. Samhliða gjöf tenofovir disoproxils og dídánósíns (400 mg skammtar á dag) hefur verið sett í samhengi við verulega lækkaðan fjölda CD4 frumna, hugsanlega vegna milliverkunar innan frumu sem eykur magn fosfórýleraðs (þ.e. virks) dídánósíns. Minnkaður skammtur af dídánósíni (250 mg)
Didanosin/emtricitabin	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	gefinn samhliða meðferð með tenofovir disoproxili hefur verið tengdur við háa tíðni meðferðarbrests (virological failure) við ýmsar prófaðar meðferðasamsetningar til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu.
Lamivudin/tenofovir disoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% til ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 til ↓ 12) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 til ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 til ↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudin og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.4).
Efavirenz/tenofovir disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 2) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 til ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 til ↑ 22) C _{min} : NC	Ekki er þörf á skammtaaðlögun efavirenz.
SÝKLALYF		
Veirulyf við lifrabólgu B (HBV)		

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabini 200 mg, tenofoviri disoproxili 245 mg)
Adefovir dipivoxil/tenofovir disoproxil	<p>Adefovir tvipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 til ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 0) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 til ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 til ↑ 6) C_{min}: NC</p>	Adefovir dipivoxil og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.4).
Veirulyf við lifrabólgu C (HCV)		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑96% (↑74 til ↑121) C_{max}: ↑68% (↑54 til ↑84) C_{min}: ↑118% (↑91 til ↑150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 til ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 til ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 til ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 til ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 til ↑ 57)</p>	<p>Aukin plasmapéttni tenofovirs vegna samhliða gjafar tenofovir disoproxils, ledipasvirs/sofosbuvirs og atazanavirs/ritonavirs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofovir disoproxili, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenofovir disoproxils við notkun samhliða ledipasviri/sofosbuviri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritonaviri eða cobicistati).</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>
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 til ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 til ↓ 25)</p>	<p>Aukin plasmapéttni tenofovirs vegna samhliða gjafar tenofovir disoproxils, ledipasvirs/sofosbuvirs og darunavirs/ritonavirs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofovir disoproxili, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenofovir disoproxils við notkun samhliða ledipasviri/sofosbuviri og</p>

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabini 200 mg, tenofoviri disoproxili 245 mg)
	<p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 til ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 til ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 til ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 til ↑ 70)</p>	<p>lyfjahvarfahvata (t.d. ritonaviri eða cobicistati).</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>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104)</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenofoviri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofovir disoproxili, þar með talið á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabini 200 mg, tenofoviri disoproxili 245 mg)
	C _{min} : ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)	
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑40% (↑ 31 til ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑91% (↑ 74 til ↑ 110)</p>	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenofoviri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofovir disoproxili, þar með talið á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + dolutegravir (50 mg einu sinni á dag) + emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Ekki er þörf á skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenofoviri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofovir disoproxili, þar með talið á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabini 200 mg, tenofoviri disoproxili 245 mg)
	C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 til ↑ 71) C _{max} : ↑ 61% (↑ 51 til ↑ 72) C _{min} : ↑ 115% (↑ 105 til ↑ 126)	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + atazanavir/ritonavir (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabine/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 37 til ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 til ↑ 164) C _{max} : ↑ 55% (↑ 41 til ↑ 71) C _{min} : ↑ 301% (↑ 257 til ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39% (↑ 20 til ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29% (↑ 15 til ↑ 44) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55% (↑ 43 til ↑ 68) C _{min} : ↑ 39% (↑ 31 til ↑ 48)	Aukin plasmapéttni tenofovirs vegna samhliða gjafar tenofovir disoproxils, sofosbuvirs/velpatasvirs og atazanavirs/ritonavirs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofovir disoproxili, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenofovir disoproxils við notkun samhliða sofosbuviri/velpatasviri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritonaviri eða cobicistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + darunavir/ritonavir (800 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 til ↓ 20) C _{max} : ↓ 38% (↓ 46 til ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir:	Aukin plasmapéttni tenofovirs vegna samhliða gjafar tenofovir disoproxils, sofosbuvirs/velpatasvirs og darunavirs/ritonavirs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofovir disoproxili, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenofovir disoproxils við notkun samhliða sofosbuviri/velpatasviri og

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabini 200 mg, tenofoviri disoproxili 245 mg)
	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 til ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 til ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 til ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 til ↑ 59)</p>	<p>lyfjahvarfahvata (t.d. ritonaviri eða cobicistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg einu sinni á dag) + emtricitabine/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 til ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 til ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 til ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 til ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Aukin plasmapéttni tenofovirs vegna samhliða gjafar tenofovir disoproxils, sofosbuvirs/velpatasvirs og lopinavirs/ritonavirs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofovir disoproxili, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenofovir disoproxils við notkun samhliða sofosbuviri/velpatasviri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritonaviri eða cobicistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabini 200 mg, tenofoviri disoproxili 245 mg)
	Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% (↑ 27 til ↑ 57) C _{min} : ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + raltegravir (400 mg tvisvar á dag) + emtricitabine/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% (↓ 58 til ↑ 48) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 45) C _{max} : ↑ 46% (↑ 39 til ↑ 54) C _{min} : ↑ 70% (↑ 61 til ↑ 79)	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenofoviri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofovir disoproxili, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C _{max} : ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C _{min} : ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin:	Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf sofosbuvirs/velpatasvirs og efavirenz minnki plasmabéttni velpatasvirs. Ekki er mælt með samhliða gjöf sofosbuvirs/velpatasvirs með lyfjameðferð sem felur í sér efavirenz.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabini 200 mg, tenofoviri disoproxili 245 mg)
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 46) C _{max} : ↑ 44% (↑ 33 til ↑ 55) C _{min} : ↑ 84% (↑ 76 til ↑ 92)	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenofoviri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofovir disoproxili, þ.m.t. á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einu sinni á dag) ³ + darunavir (800 mg einu sinni á dag.) + ritonavir (100 mg einu sinni á dag) + emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Aukin plasmáþéttni tenofovirs vegna samhliða gjafar tenofovir disoproxils, sofosbuvirs/velpatasvirs/voxilaprevirs og darunavirs/ritonavirs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofovir disoproxili, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenofovir disoproxils við notkun samhliða sofosbuviri/velpatasviri/voxilapreviri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritonaviri eða cobicistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabini 200 mg, tenofoviri disoproxili 245 mg)
	<p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum.
Ribavirin/tenofovir disoproxil	<p>Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 til ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 til ↑ 1) C_{min}: NC</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum ribavirins.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjapéttni Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabini 200 mg, tenofoviri disoproxili 245 mg)
Veirulyf við Herpes-veiru		
Famciclovir/emtricitabin	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 til ↑ 11) C _{min} : NC Emtricitabin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 til ↑ 1) C _{min} : NC	Ekki þarf að breyta skömmtum famciclovirs.
Lyf gegn Mycobacteriaceae-tegundum		
Rifampicin/tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 til ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 til ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 til ↓ 9)	Ekki þarf að breyta skömmtum.
GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Norgestimát/ethinyl oestradiól/tenofovir disoproxil	Norgestimát: AUC: ↓ 4% (↓ 32 til ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 til ↑ 24) C _{min} : NC Ethinyl oestradiól: AUC: ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 til ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 til ↑ 6)	Ekki þarf að breyta skömmtum norgestimats/etinyll estradióls.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Tacrolimus/tenofovir disoproxil /emtricitabin	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 til ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 til ↑ 9) C _{min} : NC Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 til ↓ 5) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 27) C _{min} : NC	Ekki þarf að breyta skömmtum takrolimus.
STERK VERKJALYF		
Methadon/tenofovir disoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 til ↑ 14) C _{min} : NC	Ekki þarf að breyta skömmtum methadons.

NC = ekki reiknað.

N/A = á ekki við.

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

² Aðalumbrotsefni sofosbuvirs í blóðrás.

³ Rannsókn með 100 mg aukaskammti af voxilapreviri til að ná útsetningu fyrir voxilapreviri 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 emtricitabin og tenofovir disoproxil valdi hvorki vansköpun né eiturveknum á fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir á emtricitabini og tenofovir disoproxili benda ekki til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar af leiðandi má íhuga notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva á meðgöngu ef nauðsyn krefur.

Brjóstgjöf

Sýnt hefur verið fram á að emtricitabin og tenofovir skiljast út í brjóstamjólki. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif emtricitabins og tenofovirs á nýbura/börn. Þar af leiðandi eiga konur sem hafa barn á brjósti ekki að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Til að koma í veg fyrir að HIV smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif emtricitabin/tenofovir disoproxil á menn. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa emtricitabins eða tenofovirs disoproxils 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 emtricitabini og tenofovir disoproxili 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 emtricitabini og/eða tenofovir disoproxili voru ógleði (12%) og niðurgangur (7%) í opinni, slembiræðaðri klínískri rannsókn hjá fullorðnum (GS-01-934, sjá kafla 5.1). Öryggismynstur emtricitabins og tenofovirs disoproxils 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 emtricitabins/tenofovirs disoproxils komu fram í tveimur slembiræðuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (iPrEx, Partners PrEP) þar sem 2.830 fullorðnir einstaklingar sem ekki voru sýktir af HIV-1 fengu emtricitabin/tenofovir disoproxil 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 emtricitabin/tenofovir disoproxil hópnunum í iPrEx rannsókninni var höfuðverkur (1%).

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Þær aukaverkanir sem talið er að gætu a.m.k. tengst meðferð með lyfjapáttum emtricitabins/tenofovirs disoproxils, skv. reynslu sem fengist hefur úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá HIV-1 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 með samantekt á aukaverkunum tengdum stökum lyfjapáttum emtricitabins/tenofovir disoproxil byggð á klínískri rannsókn og í kjölfar markaðssetningar

Tíðni	Emtricitabin	Tenofovir disoproxil
Blóð og eitlar		
<i>Algengar</i>	daufkyrningafæð	
<i>Sjaldgæfar</i>	blóðleysi ²	
Ónæmiskerfi		
<i>Algengar</i>	ofnæmisviðbrögð	
Efnaskipti og næring		
<i>Mjög algengar</i>		blóðfosfatsskortur ¹
<i>Algengar</i>	blóðsykurshækkun, þríglýseríðahækkun í blóði	
<i>Sjaldgæfar</i>		blóðkalíumlækkun ¹
<i>Mjög sjaldgæfar</i>		mjólkursýrublóðsýring
Geðræn vandamál		
<i>Algengar</i>	svefnleysi, óeðlilegir draumar	
Taugakerfi		
<i>Mjög algengar</i>	höfuðverkur	sundl
<i>Algengar</i>	sundl	höfuðverkur
Meltingarfæri		
<i>Mjög algengar</i>	niðurgangur, ógleði	niðurgangur, uppköst, ógleði
<i>Algengar</i>	aukinn amýlasi þ.m.t. aukinn brisamýlasi, aukinn lípasi í sermi, uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir	kviðverkir, þaninn kviður, vindgangur
<i>Sjaldgæfar</i>		brisbólga
Lifur og gall		
<i>Algengar</i>	hækkaður aspartat amínótransferasi (AST) og/eða hækkaður alanín amínótransferasi (ALT), í sermi, bilirúbínhækkun í blóði	auknir transamínasar
<i>Mjög sjaldgæfar</i>		fituhrönnun í lifur, lifrabólga
Húð og undirhúð		
<i>Mjög algengar</i>		útbrot
<i>Algengar</i>	blöðruútbrot (vesicobullous rash), graftarbóluútbrot, dröfnuörðuútbrot (maculopapular rash), útbrot, kláði, ofsakláði, litabreytingar á húð (litaraukning) ²	
<i>Sjaldgæfar</i>	ofnæmisbjúgur ³	

Tíðni	Emtricitabin	Tenofovir disoproxil
Mjög sjaldgæfar		ofnæmisbjúgur
Stoðkerfi og bandvefur		
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
Nýru og þvaggfæri		
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 (nephrogenic diabetes insipidus)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
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 orsakasambandi við tenofovir disoproxil þegar þessi sjúkdómur er ekki til staðar.

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem emtricitabin/tenofovir disoproxil 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 tenofovir disoproxil var hætt. Hjá sumum HIV-1 smituðum sjúklingum gekk versnun kreatínínúthreinsunar þó ekki algjörlega til baka þrátt fyrir að notkun tenofovir disoproxils 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 tenofovir disoproxils sé hætt (sjá kafla 4.4).

Mjólkursýrublóðsýring

Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringu með tenofovir disoproxili 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 tenofovir disoproxili 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 sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga). 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 emtricitabini 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 emtricitabin samhliða öðrum andretróveirulyfjum. Til viðbótar við þær aukaverkanir sem greint var frá hjá fullorðnum komu blóðleysi (9,5%) og litabreytingar á húð (31,8%) oftar fram í klínískum rannsóknum hjá börnum heldur en hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8 Tafla með samantekt á aukaverkunum).

Mat á aukaverkunum sem tengjast tenofovir disoproxili 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 tenofovir disoproxili (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 tenofovir disoproxili voru sambærilegar við þær sem komu fram í klínískum rannsóknum með tenofovir disoproxili 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 unglíngum (12 til < 18 ára) voru Z-gildi beinþéttni hjá þátttakendum sem fengu tenofovir disoproxil lægri en gildin sem sáust hjá þátttakendum sem fengu lyfleysu. Hjá HIV-1 sýktum börnum (2 til 15 ára) voru Z-gildi beinþéttni hjá þátttakendum sem skiptu yfir í tenofovir disoproxil lægri en gildin sem sáust hjá þátttakendum sem héldu áfram meðferð sem innihélt stavudin eða zidovudin (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Í rannsókninni GS-US-104-0352 fengu 89 HIV-1-sýkt börn með miðgildi aldurs 7 ár (aldursbil 2 til 15 ár) tenofovir disoproxil yfir tímabil að miðgildi 331 vika. 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 tenofovir disoproxil. 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 tenofovir disoproxils var hætt.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi

Vegna þess að tenofovir disoproxil kann að valda eiturverkunum á nýrnastarfsemi er mælt með nánu eftirliti með nýrnastarfsemi fullorðinna með skerta nýrnastarfsemi sem fá Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2). Ekki er mælt með notkun Emtricitabine/Tenofovir

disoproxil Zentiva 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 emtricitabini og tenofovir disoproxili 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 AST og ALT algengari en í hópi HIV-sýktra sjúklinga almennt.

Versnun lifrabólgu eftir að meðferð var hætt

Hjá HBV-sýktum sjúklingum hafa komið fram klínískar vísbendingar 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 emtricitabini og u.þ.b. 10% af skammtinum af tenofoviri með blóðskilun. Ekki er vitað hvort unnt sé að fjarlægja emtricitabin eða tenofovir með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Emtricitabin er núkleósíðhliðstæða cytidins. Tenofovir disoproxil umbrotnar *in vivo* í tenofovir, sem er núkleósíð einfosfat (núkleótíð) hliðstæða adenosin monofosfats. Bæði emtricitabin og tenofovir eru með virkni sem er sértæk fyrir alnæmisveiru (HIV-1 og HIV-2) og lifrabólgu B veiru.

Emtricitabin og tenofovir fosfórást fyrir tilstilli frumuensíma í emtricitabin þrífosfat og tenofovir tvífosfat, eftir því sem við á. Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að bæði emtricitabin og tenofovir geta fosfórást fullkomlega þegar þau eru bæði fyrir hendi í frumum. Emtricitabin þrífosfat og tenofovir tvífosfat eru samkeppnishemlar á HIV-1 bakrita, og leiða þannig til stöðvunar á lengingu DNA keðjunnar (chain termination).

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

Virgni gegn veirum *in vitro*

Samverkandi áhrif gegn veirum komu í ljós við samsetta meðferð með emtricitabini og tenofoviri *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 emtricitabin eða K65R stökkbreytingar hvað varðar tenofovir. Veirur með M184V/I stökkbreytinguna sem voru ónæmar gegn emtricitabini höfðu krossónæmi gegn lamivudini, en viðhéldu næmi sínu gagnvart didanosini, stavudini, tenofoviri og zidovudini. K65R stökkbreytingin getur einnig verið valin af abacaviri eða didanosini og hún leiðir til skerts næmis gegn þeim lyfjum auk lamivudins, emtricitabins og tenofovirs. Forðast skal notkun tenofovirs disoproxil 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 tenofoviri og veldur örlítilli minnkun á næmi fyrir abacaviri, emtricitabini, lamivudini og tenofoviri. HIV-1 tjáði þrjár eða fleiri stökkbreytingar tengdar týmíðínhliðstæðum (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) sem fólu í sér annaðhvort M41L eða L210W stökkbreytingu í bakritum og sýndi minnkað næmi gagnvart tenofoviri disoproxili.

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 emtricitabin/tenofovir disoproxil /efavirenz hópnum og í 10/29 (34,5%) stofnum hjá lamivudin/zidovudin/efavirenz hópnum, (p -gildi < 0,05, í nákvæmnisprófi Fishers sem bar emtricitabin +tenofovir disoproxil hópinn saman við lamivudin+zidovudin hópinn hjá öllum sjúklingum).
- Engin af þeim veirum sem greindar voru innihélt K65R eða K70E stökkbreytinguna.
- Arfgerðarónæmi gegn efavirensi, einkum K103N stökkbreytingin, myndaðist í veirum úr 13/19 (68%) sjúklingum í emtricitabin /tenofovir disoproxil /efavirenz 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 amínósýruskiptihvorf (þ.e. K65R, K70E, M184V og M184I) sem hugsanlega valda ónæmi gegn tenofoviri eða emtricitabini. 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 rannsóknina. Hjá 3 af 10 einstaklingum með bráða HIV-sýkingu við skráningu í rannsóknina, komu M184I og M184V stökkbreytingar fram í HIV hjá 2 af 2 einstaklingum í emtricitabin/tenofovir disoproxil 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 rannsóknina, greindist K65R stökkbreytingin í HIV hjá 1 af 5 einstaklingum í tenofovir disoproxil 245 mg hópnum og M184V stökkbreytingin (í tengslum við ónæmi fyrir emtricitabini) greindist í HIV hjá 1 af 3 einstaklingum í emtricitabin/tenofovir disoproxil hópnum.

Klínískar upplýsingar

Meðferð á HIV- 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 emtricitabini, tenofovir disoproxili og efavirensi (fjöldi = 255) eða ákveðna samsetningu af lamivudini og zidovudini sem gefin var tvisvar á dag og efavirenz einu sinni á dag (fjöldi = 254). Frá 96. viku til

144. viku var sjúklingum í emtricitabin og tenofovir disoproxil hópnum gefin lyfin sem emtricitabin/tenofovir disoproxil og efavirenz. 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 emtricitabini, tenofovir disoproxili og efavirenzi veittu betri virkni gegn veirum en föst samsetning af lamivudini og zidovudini ásamt efavirenzi 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 emtricitabin, tenofovir disoproxil og efavirenz 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	
	Emtricitabin/ tenofovir disoproxil/ efavirenz	Lamivudin/ zidovudin/ efavirenz	Emtricitabin/ tenofovir disoproxil/ efavirenz*	Lamivudin/ zidovudin/ efavirenz
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 emtricitabin, tenofovir disoproxil og efavirenz fengu það sem emtricitabin/tenofovir disoproxil og efavirenz 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 veirufræðileg svörun 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 emtricitabini og tenofovir disoproxili í samsettri meðferð með lopinaviri/ritonaviri sem gefin voru einu sinni eða tvisvar á dag. Í 48. viku mældist HIV-1 RNA < 50 eintök/ml hjá 70% sjúklinga sem fengu lopinavir/ritonavir 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 emtricitabini eða tenofovir disoproxili 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, eftir því sem við á) (sjá kafla 4.4).

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu

Í klínísku rannsókninni iPrEx (CO-US-104-0288) var lagt mat á emtricitabin/tenofovir disoproxil 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)	Emtricitabin/ tenofovir disoproxil (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 lyfjapéttni í plasma eða innan frumu í tilfelli viðmiðarannsókn (case-control study) (tafla 7).

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

	Lyfleysa	Emtricitabin/ tenofovir disoproxil	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 núlltilgátunnar 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 meðferðarheldni í rannsókn CO-US-104-0288 (iPrEx, pöruð 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 emtricitabin/tenofovir disoproxil voru metin m.t.t. mælanlegs tenofovir disoproxils-DP magns í plasma eða innanfrumu.

Í klínísku rannsókninni Partners PrEP (CO-US-104-0380) var notkun emtricitabin/tenofovir disoproxils, tenofovir disoproxils 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 = 1.584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 1.584)	Emtricitabin/tenofovir disoproxil (n = 1.579)
Aldur (ár), meðaltal (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Kyn, N (%)			
Karl	963 (61)	986 (62)	1.013 (64)
Kona	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Lykileiginleikar para, N (%) eða miðgildi (Q1, Q3)			
Gift/ur rannsóknarmaka	1.552 (98)	1.543 (97)	1.540 (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 emtricitabin/tenofovir disoproxili og tíðni HIV-1-mótefnavendingar hjá konum var 0,95/100 sjúklingaár af útsetningu fyrir emtricitabin/tenofovir disoproxili. Sterk fylgni var á milli verkunar og meðferðarheldni sem var metin með greiningu á lyfjapéttni í plasma eða innanfrumu og var 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	Tenofovir disoproxil 245 mg	Emtricitabin/tenofovir disoproxil
Mótefnavending / N^a	52 / 1.578	17 / 1.579	13 / 1.576
Nýgengi á hver 100 mannr (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 undirhópinn á grundvelli tíðni mótefnavendingar

(eftir grunnildi). 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 Tenofovir mældist/Heildarfjöldi sýna (%)		Áætluð áhætta fyrir HIV-1 vernd: Lyf mældist á móti lyf mældist ekki greiningu á Tenofoviri	
	Tilfelli	Rannsóknarþýði	Hlutfallsleg minnkun áhættu (95% CI)	p-gildi
FTC/tenofovir disoproxil hópur ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Tenofovir disoproxil hópur ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Undirransókn á meðferðarheldni	Þátttakendur í undirransókn á meðferðarheldni ^b			
	Lyfleysa	Tenofovir disoproxil 245 mg Emtricitabin/tenofovir disoproxil	Hlutfallsleg minnkun áhættu (95% CI)	p-gildi
Mótefnavinging/ N ^b	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a „Tilfelli“ = HIV-mótefnavinging; „Rannsóknarþýði“ = 100 einstaklingar valdir af handahófi úr tenofovir disoproxil 245 mg hópnun og emtricitabin/tenofovir disoproxil hópnun. Aðeins voru metin sýni frá einstaklingum úr tilfella- og rannsóknarþýðishópnun sem var slembiraðað annaðhvort í tenofovir disoproxil 245 mg eða emtricitabin/tenofovir disoproxil hópin og mælanlegt magn tenofovirs 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 emtricitabin/tenofovirs disoproxils hjá börnum yngri en 12 ára.

Meðferð við HIV-1 sýkingu hjá börnum

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar með emtricitabini/tenofoviri disoproxili hjá börnum með HIV-1 sýkingu.

Sýnt var fram á verkun og öryggi emtricitabin/tenofovirs disoproxils í rannsóknunum með emtricitabini og tenofoviri disoproxili sem gefið var sem einlyfjameðferð.

Rannsóknir með emtricitabini

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 emtricitabin (89% náðu \leq 400 eintökum/ml og 77% náðu \leq 50 eintökum/ml).

Rannsóknir með tenofoviri disoproxili

Í rannsókninni GS-US-104-0321 fengu 87 HIV-1 sýktir sjúklingar á aldrinum 12 til < 18 ára sem höfðu áður fengið meðferð með tenofoviri disoproxili (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 tenofovirs disoproxils 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 unglinga, byggt á framreiknuðum gögnum úr rannsóknunum á fullorðnum og samanburði á gögnum um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenofovir disoproxil 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 (tenofovir disoproxil) 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 tenofovir disoproxil 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 tenofovir disoproxil og hjá einum unglíngi í hópnum sem fékk lyfleysu. Hjá 28 sjúklingum sem fengu meðferð með tenofovir disoproxil 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 stavudín eða zidovudín slembiraðað í að breyta úr stavudíni eða zidovudíni yfir í tenofovir disoproxil (n = 48) eða halda áfram að fá upphaflega meðferð (n = 49) í 48 vikur. Í viku 48 voru 83% af þeim sem fengu tenofovir disoproxil og 92% þeirra sem fengu stavudín eða zidovudín 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 tenofovir disoproxil -hópnum. Þegar gögn sem vantar eru ekki tekin með í reikninginn voru 91% af þeim sem fengu tenofovir disoproxil og 94% þeirra sem fengu stavudín eða zidovudín 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 tenofovir disoproxil, eða stavudíni eða zidovudíni, 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 grunn-gildi, í sömu röð. Meðalbreytingar í viku 48 (í lok slembiraðaða rannsóknarfásans) á Z-gildum beinþéttni í lendhrygg voru 0,032 fyrir tenofovir disoproxil og 0,087 fyrir stavudín eða zidovudín, 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 tenofovir disoproxil og hjá hópnum sem fékk stavudín eða zidovudín. Aukning á beinmassa fyrir líkamann í heild var minni hjá hópnum sem fékk tenofovir disoproxil samanborið við hópinn sem fékk stavudín eða zidovudín. Hjá einum þátttakanda sem fékk meðferð með tenofovir disoproxili og engum af þeim sem fékk meðferð með stavudíni eða zidovudíni 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 tenofovir disoproxili 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%) sem fengu meðferð með tenofovir disoproxili 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 tenofovir disoproxili (miðgildi útsetningar fyrir tenofovir disoproxili var 331 vika).

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu hjá börnum

Gert er ráð fyrir því að verkun og öryggi emtricitabín/tenofovir disoproxíls til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu hjá unglíngum sem fylgja dagskammtaáætlun sé svipuð og hjá fullorðnum sem fylgja henni eins vel. Óvissa ríkir um hugsanleg áhrif á nýru og bein vegna langtímanotkunar emtricitabín/tenofovir disoproxíls til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu hjá unglíngum (sjá kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Staðfest var að ein emtricitabín/tenofovir disoproxil fosfat filmuhúðuð tafla jafngildi einu emtricitabín 200 mg hörðu hylki og einni tenofovir disoproxil 245 mg filmuhúðaðri töflu eftir að stakur skammtur

var gefinn heilbrigðum einstaklingum á fastandi maga. Eftir að heilbrigðir einstaklingar hafa tekið inn emtricitabin/tenofovir disoproxil, frásogast emtricitabin og tenofovir disoproxil hratt og tenofovir disoproxil umbreytist í tenofovir. Emtricitabin og tenofovir reyndust ná hámarksþéttni í sermi innan 0,5 til 3,0 klst. frá því að skammtur var tekinn á fastandi maga. Gjöf emtricitabins/tenofovirs disoproxils með mat olli u.þ.b. þriggja stundarfjórðunga töf á því að ná hámarksþéttni tenofovirs í sermi og aukningu á AUC tenofovirs 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 frásog tenofovirs verði sem best er mælt með því að taka emtricitabin/tenofovir disoproxil með mat.

Dreifing

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

Umbrot

Umbrot emtricitabins eru takmörkuð. Umbrot emtricitabins fela meðal annars í sér oxun thíóhlutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð diastereómera (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 tenofovir disoproxil né tenofovir eru hvarfefni fyrir CYP450 ensím. Hvorki emtricitabin né tenofovir hömdu umbrotum lyfja *in vitro* sem verða fyrir milligöngu einhverra af helstu CYP450 ísóensímum manna sem taka þátt í umbrotum lyfja. Emtricitabin hafði heldur ekki hamlandi áhrif á uridin-5'-diphosphoglucuronyl transferasa, ensímið sem annast glúkúronsamtengingu.

Brotthvarf

Emtricitabin 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 emtricitabini endurheimtist í þvagi sem þrjú umbrotsefni. Úthreinsun emtricitabins úr líkamanum var að meðaltali 307 ml/mín. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs fyrir emtricitabin u.þ.b. 10 klst.

Útskilnaður tenofovirs 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 tenofovirs var að meðaltali 307 ml/mín. Úthreinsun um nýru hefur verið metin u.þ.b. 210 ml/mín., sem er umfram gauksúniarhraða. Það bendir til þess að virk pípluseyting sé snar þáttur í útskilnaði tenofovirs. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs tenofovirs hér um bil 12 til 18 klst.

Aldraðir

Lyfjahvarfarannsóknir á emtricitabini og tenofoviri (gefið sem tenofovir disoproxil) hjá öldruðum (eldri en 65 ára) hafa ekki verið gerðar.

Kyn

Lyfjahvörf emtricitabins og tenofovirs eru áþekk hjá karl- og kvenkyns sjúklingum.

Þjóðernislegur uppruni

Ekki hefur komið í ljós klínískt mikilvægur mismunur á lyfjahvörfum emtricitabins sem rekja má til þjóðernislegs uppruna. Takmarkaðar rannsóknir hafa farið fram á lyfjahvörfum tenofovirs (gefið sem tenofovir disoproxil) hjá hópum af ólíkum þjóðernislegum uppruna.

Börn

Lyfjahvarfarannsóknir á emtricitabin/tenofovir disoproxili hjá börnum og unglíngum (yngri en 18 ára) hafa ekki verið gerðar. Lyfjahvörf tenofovirs við jafnvægi voru metin hjá 8 HIV-1 sýktum unglíngum (á aldrinum 12 til < 18 ára) með líkamsþyngd ≥ 35 kg og hjá 23 HIV-1 sýktum börnum á aldrinum 2 til < 12 ára. Útsetning tenofovirs hjá þessum börnum sem fengu daglega 245 mg skammta af tenofovir disoproxili til inntöku eða 6,5 mg/kg líkamsþyngdar af tenofovir disoproxili upp að hámarksskammtinum 245 mg var svipuð og útsetning hjá fullorðnum sem fengu skammta af tenofovir disoproxili 245 mg einu sinni á dag. Lyfjahvarfarannsóknir á tenofovir disoproxili hjá börnum yngri en 2 ára hafa ekki verið gerðar.

Almennt má segja að lyfjahvörf emtricitabins hjá ungbörnum, börnum og unglíngum (á aldrinum 4 mánaða og upp í 18 ára) séu svipuð og sést hjá fullorðnum.

Gert er ráð fyrir því að lyfjahvörf emtricitabins og tenofovirs (gefið sem tenofovir disoproxil) séu svipuð hjá HIV-1 sýktum og ósýktum unglíngum vegna svipaðrar útsetningar fyrir emtricitabini og tenofoviri hjá HIV-1 sýktum unglíngum og fullorðnum einstaklingum, og svipaðrar útsetningar fyrir emtricitabini og tenofoviri hjá HIV-1 sýktum og ósýktum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð gögn liggja fyrir um lyfjahvörf emtricitabins og tenofovirs eftir að lyfin eru gefin samhliða sem aðskilin lyf eða sem emtricitabin/tenofovir disoproxil hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvarfabreytur voru að mestu leyti ákvarðaðar eftir að stakir skammtar af emtricitabini 200 mg eða tenofovir disoproxili 245 mg voru gefnir einstaklingum sem ekki höfðu HIV-sýkingu en höfðu mismunandi stig skertrar nýrnastarfsemi. Stig skertrar nýrnastarfsemi var skilgreint miðað við grunnildi 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 emtricitabini jókst úr 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ hjá einstaklingum með miðlungsskerðingu og 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$, hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Meðaltal (%CV) lyfjaútsetningar fyrir tenofoviri jókst úr 2.185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{klst./ml}$ hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 3.064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{klst./ml}$ hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi, 6.009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{klst./ml}$ hjá einstaklingum með miðlungsskerðingu og 15.985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{klst./ml}$, hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Búið er við að aukið bil milli skammta af emtricitabin/tenofovir disoproxili 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%) $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ af emtricitabini og á 48 klst. í 42.857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{klst./ml}$ af tenofoviri.

Lítill klínísk rannsókn var framkvæmd til að meta öryggi, virkni gegn veirum og lyfjahvörf tenofovirs disoproxils ásamt emtricitabini 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 tenofovir og versnun á nýrnastarfsemi.

Lyfjahvörf emtricitabins og tenofovirs disoproxils (gefið sem tenofovir disoproxil) 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 emtricitabin/tenofovir disoproxil hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjahlvörf emtricitabins hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem ekki eru sýktir af lifrabólgu B veiru og haldnir eru starfsbilun í lifur á mismunandi stigum. Almennt má segja að lyfjahlvörf emtricitabins hjá lifrabólgu B veiru-sýktum einstaklingum hafi verið svipuð þeim sem sjást hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV-sýktum sjúklingum.

Stakur 245 mg skammtur af tenofovir disoproxili 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 tenofovirs breyttust ekki verulega hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem bendir til þess að ekki sé þörf á að aðlaga skammta hjá þeim.

Meðalgildi (frávikshlutfall, CV%) tenofovirs 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

Emtricitabin

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

Tenofovir disoproxil

Forklínískar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi tenofovirs disoproxil hafa 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 klíniska 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 minnkun 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 minnkunar frásogs fosfats í meltingarvegi með þar af leiðandi minnkun beinþéttni, sem áhrif frá efninu.

Erfðafræðilegar eiturefnarannsóknir veittu jákvæðar niðurstöður hvað varðar mælingar á eitifrumum músa *in vitro*, tvíræðar niðurstöður hjá einum stofni sem notaður var í Ames-prófi og lítið eitt jákvæðar í UDS 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 tenofovir disoproxili minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

Samhliðanotkun emtricitabins og tenofovir disoproxils

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósi natríum
Talkúm
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð
Macrogól
Talkúm
Indigotín (E 132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Geymið við lægri hita en 30 °C eftir að umbúðir hafa verið rofnar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og innsiglað með álþynnu með 30 filmuhúðuðum töflum og rakadrægu kísilgeli (í HDPE glasinu).

Eftirtaldar pakkingastærðir eru fánlegar:

Askja með 1 glasi með 30 filmuhúðuðum töflum og askja með 90 (3 glös með 30) filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

Glasið er opnað með því að þrýsta öryggislokinu niður og snúa rangsælis.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1148/001
EU/1/16/1148/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. nóvember 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. júlí 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Rúmenía

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. ADRAR 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 læknar sem gert er ráð fyrir að ávísi/noti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hjá fullorðnum og unglíngum til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu (PrEP) fái afhentan fræðslupakka sem er ætlaður læknum og inniheldur samantekt á eiginleikum lyfsins og viðeigandi fræðslubækling, samkvæmt eftirfarandi:

- PrEP-fræðslubæklingur fyrir ávísendur lyfja sem nefnist „Important Safety Information for Prescribers About Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for a Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Indication“ (mikilvægar öryggisupplýsingar um Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva to Reduce the Risk of getting Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection“ (mikilvægar upplýsingar um Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva til að lágmarka áhættu á að smitast af alnæmisveiru (HIV)).
- PrEP-áminningaspjald

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

- Áminning um mikilvægar öryggisupplýsingar varðandi notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fyrir PrEP hjá fullorðnum og unglíngum
- Áminning um þætti sem hjálpa til við að auðkenna einstaklinga sem eiga mikla hættu á að fá HIV-1
- Áminning um hættu á þoli 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 Zentiva 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 Zentiva
- Veitir upplýsingar um hugsanlegar aukaverkanir
- Veitir upplýsingar um hvernig geyma á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

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 FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja / miði á glasi

1. HEITI LYFS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg / 245 mg filmhúðaðar töflur
emtricitabin/tenofovir disoproxil

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtricitabini og 245 mg af tenofovir disoproxili (sem jafngildir 291,5 mg af tenofovir disoproxil fosfati eða 136 mg af tenofoviri).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

30 filmhúðaðar töflur.

90 (3 glös með 30) filmhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Geymið við lægri hita en 30 °C eftir að umbúðir hafa verið rofnar.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1148/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1148/002 90 (3x30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [eingöngu á ytri umbúðum]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC [eingöngu á ytri umbúðum]
SN [eingöngu á ytri umbúðum]
NN [eingöngu á ytri umbúðum]

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg / 245 mg filmuhúðaðar töflur emtricitabin/tenofovir disoproxil

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva inniheldur tvö virk efni, emtricitabin og tenofovir disoproxil. Bæði þessi virku efni eru lyf gegn retróveirum sem notuð eru til meðferðar við HIV-sýkingu. Emtricitabin er núkleósíða bakritahemill og tenofovir er núkleótíða bakritahemill. Bæði þessi lyf eru almennt þekkt sem NRTI lyf og þau verka með því að hamlar eðlilegri starfsemi ensíms (bakrita) sem veiran þarf nauðsynlega á að halda til þess að geta fjölgað sér.

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

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 veiga 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 Zentiva

Ekki má nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva til meðferðar við HIV eða til að draga úr hættu á að fá HIV ef um er að ræða ofnæmi fyrir emtricitabini, tenofoviri, tenofovir disoproxili 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 Zentiva er tekið til að draga úr hættu á að fá HIV:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva eða hvenær sem er meðan þú hefur tekið Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- Taktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 sárasótt 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 Zentiva er tekið til meðferðar við HIV eða minnka líkur á að smitast af HIV:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva. Ef nýrnavandamál eru til staðar gæti læknirinn ráðlagt þér að hætta að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eða, ef þú ert þegar með HIV, að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sjaldnar. Ekki er mælt með notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm eða ert í blóðskilun.
- **Beinkvillar** (koma fram sem þrálátur og versnandi beinverkur sem valda stundum brotum) geta einnig komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapiplum (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir). Látið lækninn vita ef þú færð beinverki eða beinbrot.

Einnig getur verið að tenofovir disoproxil valdi minnkaðri beinþéttni. Mesta lækkunin á beinþéttni kom fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingar fengu meðferð með tenofovir disoproxili samhliða örvuðum próteasahemli.

Á heildina litið eru langtímaáhrif tenofovir disoproxils á heilbrigði beina og hættu á beinbrotum hjá fullorðnum sjúklingum og börnum óviss.

Látið lækninn vita ef þú veist að þú ert með beinþynningu. Sjúklingar með beinþynningu eru í meiri hættu á beinbrotum.

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

Börn og unglíngar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Ekki taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ef þú tekur nú þegar önnur lyf sem innihalda lyfjaþættina í Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin og tenofovir disoproxil) eða einhver önnur lyf gegn veirum sem innihalda tenofovir alafenamid, lamivudin eða adefovir dipivoxil.

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

- amínóglýkósíð (við bakteríusýkingu)
- amphotericin B (við sveppasýkingu)
- foskarnet (við veirusýkingu)
- ganciclovir (við veirusýkingu)
- pentamidín (við sýkingum)
- vancomycin (við bakteríusýkingu)
- interleukín-2 (til meðferðar við krabbameini)

- cidofovir (við veirusýkingu)
- bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, 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 læknirinn pantað blóðprufur til að fylgjast náið með nýrnastarfsemi.

Einnig er mikilvægt að láta lækninn vita ef ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eða sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir er notað til meðferðar við sýkingu af völdum lifrabólgu C.

Notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva með öðrum lyfjum sem innihalda didanosin (til meðferðar við HIV-sýkingu): Ef Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er tekið með öðrum lyfjum gegn retróveirum sem innihalda didanosin getur magn didanosins í blóði aukist og dregið getur úr CD4 frumutalningu. Í mjög sjaldgæfum tilfellum var tilkynnt um bólgu í brisi og mjólkursýrublóðsýringu (of mikla mjólkursýru í blóðinu) sem stundum olli dauða, þegar lyf sem innihéldu tenofovir disoproxil og didanosin voru tekin samhliða. Læknirinn íhugar vandlega hvort hann meðhöndli þig með samsetningu tenofovirs og didanosins.

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

Notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva með mat eða drykk
Ef mögulegt er skal taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva á meðgöngu getur læknirinn 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 Zentiva stendur.** Þetta er vegna þess að virku efnin í þessu lyfi skiljast út í brjóstamjólk kvenna.
- Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.
- Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

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

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Zentiva inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- **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 Zentiva til meðferðar við HIV-sýkingu er

- **Fullorðnir:** ein tafla á dag, helst skal taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva með mat.

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

Ráðlagður skammtur af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 veگا a.m.k. 35 kg:** ein tafla á dag, helst með mat.

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

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

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

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er í ógáti stærri en ráðlagður skammtur af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal hafa samband við lækurinn 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 Zentiva

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

- **Ef þú uppgötvar það innan 12 klst.** frá þeim tíma sem þú vanalega tekur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 Zentiva, skaltu ekki að 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 Zentiva 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 Zentiva er tekið.

Ekki má hætta töku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- Ef þú tekur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva til meðferðar við HIV-sýkingu og hættir að taka töflurnar, getur það minnkað virkni meðferðarinnar gegn HIV sem lækurinn hefur ráðlagt.
- Ef þú tekur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva til að draga úr hættu á að fá HIV máttu ekki hætta að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eða sleppa skömmtum. Ef þú hættir að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eða sleppir skömmtum, getur það aukið hættuna á HIV-sýkingu.

Ekki hætta að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva án þess að hafa samband við lækinn.

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

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

Leitið til læknisins 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 oft 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
 - kviðverkir

Ef þú heldur að þú gætir verið með mjólkursýrublóðsýringu, leitaðu þá strax lækniástoðar.

- **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 færir 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, kviðverkir,
- svefnörðugleikar, óeðlilegir draumar,
- meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir, tilfinning um þenslu í kvið, vindgangur,
- útbrot (þ.m.t. rauðir dílar 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 önghljóð, 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), gall eða sykur í blóðinu,
- vandamál í lifur og brisi.

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

- kviðverkir 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 blóðinu,
- aukið kreatínín í blóðinu,
- breytingar á þvagi.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- mjólkursýrublóðsýring (sjá Hugsanlega alvarlegar aukaverkanir),
- fitulifur,
- gul húð eða augu, kláði, eða kviðverkir vegna bólgu í lifur,
- bólga í nýrum, mikil þvaglát og þorsti, nýrnabilun, frumuskemmdir í nýrnapiplum,
- mýking beina (með beinverkjum og sem veldur stundum brotum),
- bakverkur af völdum nýrnnavandamála.

Frumuskemmdum í nýrnapiplum 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 Zentiva 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 emtricitabin 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 Zentiva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Geymið við lægri hita en 30 °C eftir að umbúðir hafa verið rofnar

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 Zentiva inniheldur

- **Virku innihaldsefnin eru** emtricitabin og tenofovir disoproxil fosfat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovir disoproxil (sem jafngildir 291,5 mg tenofovir disoproxil fosfat eða 136 mg tenofovir).
- **Önnur innihaldsefni eru:**
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, kroskarmellósi natríum, talkúm, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat,
Filmuhúð: pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð, makrógól, talkúm, indigotín (E 132).

Lýsing á útliti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og pakkingastærðir

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg / 245 mg filmuhúðaðar töflur eru bláar, sporöskjulaga tvíkúptar án skoru og u.þ.b. 19,35 x 9,75 mm að stærð.

Pakkningar:

Askja með einu glasi með 30 filmuhúðuðum töflum og askja með 3 glösum með 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Glasið er opnað með því að þrýsta öryggislokinu niður og snúa rangsælis

Í hverju glasi er kísilgelþurrkefni sem á að vera í glasinu til að verja töflurnar. Kísilgelið er í sérstöku hylki sem má ekki gleypa.

Markaðsleyfishafi

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

Framleiðandi

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Rúmenía

Fyrir allar frekari upplýsingar um þetta lyf vinsamlegast hafið samband við staðarfulltrúa handhafa markaðsleyfis:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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