

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem maleat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 93,6 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósgræn, filmuhúðuð, hylkislaga, tvíkúpt tafla í stærðinni 19,80 mm x 9,00 mm, merkt með „M“ á annarri hliðinni og „ETD“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð gegn HIV-1 sýkingu:

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

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP):

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 unglingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

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

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

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

Ef skammtur af emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli gleymist innan 12 klst. frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal taka emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 12 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli 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 Mylan, skal taka aðra töflu. Ef uppköstin eiga sér stað meira en 1 klst. eftir töku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skal ekki taka annan skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir:

Ekki er þörf á skammtaáðlögun (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

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

Fullorðnir með skerta nýrnastarfsemi

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

Tafla 1: Skammtaráðleggingar fyrir fullorðna með skerta nýrnastarfsemi

	Meðferð á HIV-1 sýkingu	Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu
Væg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.)	Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum styðja skömmtn einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).	Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum styðja skömmtn 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 emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli 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 emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls hjá börnum yngri en 12 ára (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

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

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

4.3 Frábendingar

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með HIV-1 stökkbreytingar

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

Heildarforvarnir gegn HIV-1 sýkingu

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

Eingöngu má nota emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl 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 emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl 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 emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu.

Emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl 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 emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl.

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 emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli í að minnsta kosti einn mánuð og staðfesta þarf HIV-1 neikvæðni áður en fyrirbyggjandi meðferð með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli fyrir útsetningu er hafin.

Mikilvægi meðferðarheldni

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

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) og lifrabólgu C veirunni (HCV).

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

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

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

Þegar emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl 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 emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls, 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 skorpulífur er ekki mælt með að meðferð sé hætt þar sem versnun lifrabólgu eftir að meðferð lýkur gæti leitt til lifrabilunar.

Lifrarsjúkdómar

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

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

Áhrif á nýru og bein hjá fullorðnum

Áhrif á nýru

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

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Mælt er með að ákvarða kreatínínúthreinsun hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl, 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 emtricitabíni/tenófóvír tvísóproxíli 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 emtricitabíni/tenófóvír tvísóproxíli ef nýrnastarfsemi versnar smátt og smátt og engar aðrar orsakir liggja fyrir.

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

Emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum sem ekki eru með HIV-1 sýkingu og eru með kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín. og er því ekki mælt með notkun hjá þessum hópi. Ef fosfat í sermi er $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmól/l) eða kreatínínúthreinsun lækkuð í < 60 ml/mín. hjá sjúklingi sem fær emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl 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 emtricitabíni/tenófóvír tvísóproxíli 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 emtricitabíni/tenófóvír tvísóproxíli 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 tenófóvír tvísóproxíls (sjá kafla 4.8).

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

Meðferð við HIV-1 sýkingu

Greint hefur verið frá minnkaðri beinþéttni með tenófóvír tvísóproxíli í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknnum sem stóðu í allt að 144 vikur hjá sjúklingum sem voru sýktir af HIV eða HBV. Minnkuð beinþéttni batnaði venjulega eftir að meðferð var hætt.

Í öðrum rannsóknnum (framsýnum og þversniðs) kom mesta lækkunin á beinþéttni fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli sem hluta meðferðar sem innihélt örvaðan próteasahemil.

Á heildina litið, í ljósi afbrigðileika í beinum tengdum tenófóvír tvísóproxíli og takmarkaðra langtímagagna um áhrif tenófóvír tvísóproxíls á heilbrigði beina og hættu á brotum, skal íhuga aðrar meðferðaráætlanir handa sjúklingum með beinþynningu eða með sögu um beinbrot.

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu

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

Áhrif á nýru og bein hjá börnum

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

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

Þegar emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl 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 emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl.

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 emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl 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 emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli þarf að endurmeta nýrnastarfsemi innan viku, þar á meðal þarf að mæla blóðsykur, kalíum í blóði og sykur í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Ef grunur er um nýrnakvilla eða merki finnast um nýrnakvilla ætti að hafa samráð við sérfræðing í nýrnasjúkdómum og íhuga að gera hlé á notkun emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíl. Einnig ætti að íhuga að gera hlé notkun

emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli ef nýrnastarfsemi fer versnandi jafnt og þétt án þess að önnur ástæða finnist fyrir því.

Samhliða meðferð og hætta á eiturveikunum á nýru

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

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls hjá einstaklingum undir 18 ára aldri með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Ekki á að hefja meðferð með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi og stöðva á meðferð hjá börnum ef nýrnastarfsemi skerðist meðan á notkun emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli stendur.

Áhrif á bein

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

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

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

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

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera í mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavúðinni, dídanósíni og zídóvúðinni. 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 zídóvúðinni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, dauðkyrningafæð) 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 núgildandi 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 sjálfsmæmissjúkdómar (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-sýktir sjúklingar sem fá emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl, 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 nánú 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 emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl 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 óhjákvæmileg, skal fylgjast vikulega með nýrnastarfsemi.

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

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

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

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

Sýnt hefur verið fram á að samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og ledipasvírs/sófosbúvírs, sófosbúvírs/velpatasvírs eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs eykur plasmáþéttni tenófóvírs, sérstaklega þegar það er notað ásamt meðferð við alnæmisveiru (HIV) sem inniheldur tenófóvír tvísóproxíl og lyfjahvarfahvata (ritónavír eða kóbístatat).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls samhliða ledipasvíri/sófosbúvíri, sófosbúvíri/velpatasvíri eða sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri og lyfjahvarfahvata. Íhuga skal hugsanlega áhættu og ávinning sem 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 tenófóvír tvísóproxíli hjá sjúklingum sem fá ledipasvír/sófosbúvír, sófosbúvír/velpatasvír eða sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír samhliða tenófóvír tvísóproxíli og örvuðum HIV-próteasahemli.

Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns

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

Þríþætt núkleósíðmeðferð

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

Aldraðir

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

Hjálparefni

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inniheldur laktósa einhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Þar sem emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl töflur með fasta samsetningu innihalda emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl geta allar þær milliverkanir sem greindar hafa verið hjá hverju þessara lyfja átt við um samsetta lyfið. Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

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

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

Ekki er mælt með samhliðanotkun

Ekki skal gefa emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl samhliða öðrum lyfjum sem innihalda emtrícítabín, tenófóvír tvísóproxíl, tenófóvír alafenamíð eða aðrar cýtidínhliðstæður á borð við lamívúdín (sjá kafla 4.4). Ekki skal gefa emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl samhliða adefóvír tvípívoxíli.

Dídanósín: Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns (sjá kafla 4.4 og töflu 2).

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

Forðast skal notkun emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls sé verið að nota lyf með eiturvekun á nýru eða hafi þau verið notuð nýverið. Nokkur dæmi um slík lyf eru, en eru ekki bundin við, amínóglýkósíð, amfóterísín B, foskarnet, gancíklóvír, pentamídín, vankómýsín, cídófóvír eða interleukín-2 (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls eða stakra efnispáttá þess og annarra lyfja eru taldar upp í töflu 2 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“, tvísvar 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 emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls eða stakra efnispáttá þess og annarra lyfja

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
SÝKLALYF		
Andretróveirulyf		
Próteasahemlar		
Atazanavír/ritónavír/ Tenófóvír tvísóproxíl (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavír: AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10) Tenófóvír: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Atazanavír/ritónavír/ emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Darúnavír/ritónavír/ tenófóvír tvísóproxíl (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darúnavír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Darúnavír/ritónavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Lópínavír/ritónavír/ tenófóvír tvísóproxíl (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lópínavír/Rítónavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66)	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Lópínavír/ritónavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
NRTI-lyf		
Dídanósín/tenófóvír tvísóproxíl	Þegar tenófóvír tvísóproxíl er gefið samhliða dídanósíni leiðir það til 40-60% aukningar á altækri útsetningu fyrir dídanósíni.	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf emtrícítabíns/tenófóvír

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
Dídanósín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	tvísóproxíls og dídanósíns (sjá kafla 4.4). Aukin altæk útsetning fyrir dídanósíni getur aukið aukaverkanir sem tengjast dídanósíni. Mjög sjaldan hefur verið greint frá brisbólgu og mjólkursýrublóðsýringu, stundum banvænum. Samhliða gjöf tenófóvír tvísóproxíls og dídanósíns (400 mg skammtar á dag) hefur verið sett í samhengi við verulega lækkaðan fjölda CD4 frumna, hugsanlega vegna milliverkunar innan frumu sem eykur magn fosfórýleraðs (þ.e. virks) dídanósíns. Minnkaður skammtur af dídanósíni (250 mg) gefinn samhliða meðferð með tenófóvír tvísóproxíli hefur verið tengdur við háa tíðni meðferðarbrests (virological failure) við ýmsar prófaðar meðferðasamsetningar til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu.
Lamívúdín/tenófóvír tvísóproxíl	Lamívúdín: AUC: ↓ 3% (↓ 8% til ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 til ↓ 12) C _{min} : NC Tenófóvír: AUC: ↓ 4% (↓ 15 til ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 til ↑ 108) C _{min} : NC	Lamívúdín og emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl skal ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.4).
Efavírenz/tenófóvír tvísóproxíl	Efavírenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 2) C _{min} : NC Tenófóvír: AUC: ↓ 1% (↓ 8 til ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 til ↑ 22) C _{min} : NC	Ekki er þörf á skammtaaðlögun efavírenz.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með emtricitabíni/tenófovír tvísóproxíli (emtricitabíni 200 mg, tenófovír tvísóproxíli 245 mg)
SÝKLALYF		
Veirulyf við lifrabólgu B (HBV)		
Adefóvír tvípívoxíl/tenófovír tvísóproxíl	Adefóvír tvípívoxíl: AUC: ↓ 11% (↓ 14 til ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 0) C_{min}: NC Tenófovír: AUC: ↓ 2% (↓ 5 til ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 til ↑ 6) C_{min}: NC	Adefóvír tvípívoxíl og emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl skal ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.4).
Veirulyf við lifrabólgu C (HCV)		
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + atazanavír/rítónavír (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófovír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag) ¹	Ledipasvír: AUC: ↑ 96% (↑ 74 til ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 til ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 til ↑ 150) Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 til ↑ 49) Atazanavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 til ↑ 84) Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 til ↑ 64) Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófovír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 til ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 til ↑ 57)	Aukin plasmabéttni tenófovírs vegna samhliða gjafar tenófovír tvísóproxíls, ledipasvírs/sófosbúvírs og atazanavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófovír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófovír tvísóproxíls við notkun samhliða ledipasvíri/sófosbúvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða cobicistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi, ef aðrir möguleikar eru ekki til staðar (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með emtricitabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtricitabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + darunavír/ritónavír (800 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag) ¹	Ledipasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sófosbúvír: AUC: ↓ 27% (↓ 35 til ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 til ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darúnavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 til ↑ 63) Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 50% (↑ 42 til ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 til ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 til ↑ 70)	Aukin plasmabættni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, ledipasvírs/sófosbúvírs og darunavírs/ritónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða ledipasvíri/sófosbúvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritónavíri eða cobicistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi, ef aðrir möguleikar eru ekki til staðar (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Ledipasvír: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24) Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavírenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/rilpivírín/ tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)	Ledipasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 40% (↑ 31 til ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 til ↑ 110)	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + dolutegravír (50 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravír AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 65% (↑ 59 til ↑ 71) C _{max} : ↑ 61% (↑ 51 til ↑ 72) C _{min} : ↑ 115% (↑ 105 til ↑ 126)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + atazanavír/rítónavír (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 til ↑ 49) Velpatasvír: AUC: ↑ 142% (↑ 123 til ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 til ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 til ↑ 350) Atazanavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 til ↑ 61) Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 til ↑ 44) Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 til ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 til ↑ 48)	Aukin plasmabéttni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs og atazanavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða kóbísistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + darúnavír/rítónavír (800 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↓ 28% (↓ 34 til ↓ 20) C _{max} : ↓ 38% (↓ 46 til ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvír: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 35 til ↓ 11) C _{min} : ↔ Darúnavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rítónavír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 39% (↑ 33 til ↑ 44) C _{max} : ↑ 55% (↑ 45 til ↑ 66) C _{min} : ↑ 52% (↑ 45 til ↑ 59)	Aukin plasmabættni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs og darúnavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða kóbístatí). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + lópínavír/ritónavír (800 mg/200 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↓ 29% (↓ 36 til ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 til ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 til ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 til ↑ 85) Lópínavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rítónavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 til ↑ 57) C_{min}: ↔	Aukin plasmabættni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs og lópínavírs/ritónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritónavíri eða kóbísistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + raltegravír (400 mg tvisvar á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravír: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% (↓ 58 til ↑ 48) Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: 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 tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvír: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C _{max} : ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C _{min} : ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)	Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf sófosbúvírs/velpatasvírs og efavírenz minnki plasmabéttni velpatasvírs. Ekki er mælt með samhliða gjöf sófosbúvírs/velpatasvírs með lyfjameðferð sem felur í sér efavírenz.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/rilpivírín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófóvír: 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 tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg einu sinni á dag) ³ + darúnavír (800 mg einu sinni á dag) + rítónavír (100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxílaprevír: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darúnavír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Rítónavír: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Aukin plasmaþéttni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs/vox ílaprevírs og darúnavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri/vox ílaprevíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða cobicistati). Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C _{min} : ↔	Ekki þarf að breyta skömmtum.
Ríbavírín/tenófóvír tvísóproxíl	Ríbavírín: AUC: ↑ 26% (↑ 20 til ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 til ↑ 1) C _{min} : NC	Ekki þarf að breyta skömmtum ríbavíríns.
Veirulyf við Herpes-veiru		
Famcíclovír/emtrícítabín	Famcíclovír: AUC: ↓ 9% (↓ 16 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 til ↑ 11) C _{min} : NC Emtrícítabín: AUC: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 til ↑ 1) C _{min} : NC	Ekki þarf að breyta skömmtum famcíclovírs.
Lyf gegn Mycobacteriaceae-tegundum		
Rifampicín/tenófóvír tvísóproxíl	Tenófóvír: 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/etínýl estradíól/tenófóvír tvísóproxíl	Norgestimát: AUC: ↓ 4% (↓ 32 til ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 til ↑ 24) C _{min} : NC Etínýl estradíól: AUC: ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 til ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 til ↑ 6)	Ekki þarf að breyta skömmtum norgestimáts/etínýl estradíóls.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjagildi Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} , með 90% öryggisbili sé það þekkt (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli (emtrícítabíni 200 mg, tenófóvír tvísóproxíli 245 mg)
ÖNÆMISBÆLANDI LYF		
Takrólímus/tenófóvír tvísóproxíl/emtrícítabín	Takrólímus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 til ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 til ↑ 9) C _{min} : NC Emtrícítabín: AUC: ↓ 5% (↓ 9 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 til ↓ 5) C _{min} : NC Tenófóvír: AUC: ↑ 6% (↓ 1 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 27) C _{min} : NC	Ekki þarf að breyta skömmtum takrólímus.
STERK VERKJALYF		
Metadón/tenófóvír tvísóproxíl	Metadón: AUC: ↑ 5% (↓ 2 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 til ↑ 14) C _{min} : NC	Ekki þarf að breyta skömmtum metadóns.

NC = ekki reiknað.

N/A = á ekki við.

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

² Aðalumbrotsefni sófosbúvírs í blóðrás.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Brjóstagjöf

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

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 emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls á menn. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa emtrícítabíns eða tenófóvír tvísóproxíls á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

HIV-1 sýking: Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um og sem talið var að gætu tengst eða tengdust líklega emtrícítabíni og/eða tenófóvíri tvísóproxíli voru ógleði (12%) og niðurgangur (7%) í opinni, slembiræðri klínískri rannsókn hjá fullorðnum (GS-01-934, sjá kafla 5.1). Öryggismynstur emtrícítabíns og tenófóvírs tvísóproxíls í þessari rannsókn var í samræmi við fyrri reynslu af þessum lyfjum þegar hvort um sig var gefið með öðrum andretróveirulyfjum.

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu: Engar nýjar aukaverkanir vegna emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls 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 emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl einu sinni á dag sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu. Sjúklingum var fylgt eftir í að miðgildi 71 viku (iPrEX) og 87 vikur (Partners PrEP). Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um í hópnum sem fékk emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl 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 emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls, skv. reynslu sem fengist hefur úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá HIV-sýktum sjúklingum, eru taldar upp hér á eftir í töflu 3, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eða mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tafla 3: Tafla með samantekt á aukaverkunum tengdum stökum lyfjapáttum emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls, byggt á reynslu af klínískri rannsókn og í kjölfar markaðssetningar

Tíðni	Emtrícítabín	Tenófóvír tvísóproxíl
<i>Blóð og eitlar:</i>		
Algengar:	daufkyrningafæð	
Sjaldgæfar:	blóðleysi ²	
<i>Öncæmiskerfi:</i>		
Algengar:	ofnæmisviðbrögð	
<i>Efnaskipti og næring:</i>		
Mjög algengar:		blóðfosfatsskortur ¹
Algengar:	blóðsykurshækkun, þríglýseríðahækkun í blóði	
Sjaldgæfar:		blóðkalíumlækkun ¹
Mjög sjaldgæfar:		mjólkursýrublóðsýring
<i>Geðræn vandamál:</i>		
Algengar:	svefnleysi, óeðlilegir draumar	
<i>Taugakerfi:</i>		
Mjög algengar:	höfuðverkur	sundl
Algengar:	sundl	höfuðverkur

Tíðni	Emtrícítabín	Tenófóvír tvísóproxíl
<i>Meltingarfæri:</i>		
Mjög algengar:	niðurgangur, ógleði	niðurgangur, uppköst, ógleði
Algengar:	aukinn amýlasi þ.m.t. aukinn brisamýlasi, aukinn lípasi í sermi, uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir	kviðverkir, þaninn kviður, vindgangur
Sjaldgæfar:		brisbólga
<i>Lifur og gall:</i>		
Algengar:	hækkaður aspartat amínótransferasi (ASAT) og/eða hækkaður alanín amínótransferasi (ALAT) í sermi, bilirúbínhækkun í blóði	auknir transamínasar
Mjög sjaldgæfar:		fituhrörnun í lifur, lifrabólga
<i>Húð og undirhúð:</i>		
Mjög algengar:		útbrot
Algengar:	blöðruútbrot (<i>vesicobullous rash</i>), graftarbóluútbrot, dröfnuörðuútbrot (<i>maculopapular rash</i>), útbrot, kláði, ofsakláði, litabreytingar á húð (litaraukning) ²	
Sjaldgæfar:	ofnæmisbjúgur ³	
Mjög sjaldgæfar:		ofnæmisbjúgur
<i>Stoðkerfi og bandvefur:</i>		
Mjög algengar:	aukinn kreatínínasi	
Algengar:		minnkuð beinþéttni
Sjaldgæfar:		rákvöðvalýsa ¹ , vöðvaslen ¹
Mjög sjaldgæfar:		beinmeyra (kemur fram sem beinverkur og stuðlar í sjaldgæfum tilvikum að broti) ^{1,3} , vöðvakvilli ¹
<i>Nýru og þvagsfæri:</i>		
Sjaldgæfar:		hækkað kreatínín, prótein í þvagi, aðlagður píplukvilli í nýrum þ.m.t. Fanconi heilkenni
Mjög sjaldgæfar:		nýrnabilun (bráð og langvinn), brátt pípludrep, nýrnabólga (þ.m.t. bráð millivefsnýrnabólga) ³ , nýrnaþvaghlaup (<i>nephrogenic diabetes insipidus</i>)
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>		
Mjög algengar:		þróttleysi
Algengar:	verkir, þróttleysi	

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

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

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

Lýsing á völdum aukaverknum

Skert nýrnastarfsemi

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

Mjólkursýrublóðsýring

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

Efnaskiptabreytur

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

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um 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 emtrícítabíni er byggt á þremur rannsóknum á börnum (n = 169) þar sem HIV-sýkt börn á aldrinum 4 mánaða til 18 ára sem höfðu ekki fengið meðferð áður (n = 123) og höfðu fengið meðferð áður (n = 46) fengu emtrícítabín samhliða öðrum andretróveirulyfjum. Til viðbótar við þær aukaverkanir sem greint var frá hjá fullorðnum komu blóðleysi (9,5%) og litabreytingar á húð (31,8%) oftast fram í klínískum rannsóknum hjá börnum heldur en hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8 *Tafla með samantekt á aukaverkunum*).

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

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

Í rannsókninni GS-US-104-0352 fengu 89 HIV-1 sýkt börn með miðgildi aldurs 7 ár (aldursbil 2 til 15 ár) tenófóvír tvísóproxíl 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 tenófóvír tvísóproxíli. Hjá sjö sjúklingum var áætlaður gaukulsíunarhraði (GFR) á bilinu 70 til 90 ml/mín./1,73 m². Þar af var klínískt marktæk lækkun á áætluðum gaukulsíunarhraða meðan á meðferð stóð hjá 3 sjúklingum, sem jókst á ný eftir að gjöf tenófóvír tvísóproxíls var hætt.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi: Vegna þess að tenófóvír tvísóproxíl kann að valda eitruverkunum á nýrnastarfsemi er mælt með nánu eftirliti með nýrnastarfsemi fullorðinna með skerta nýrnastarfsemi sem fá emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2). Ekki er mælt með notkun emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls hjá einstaklingum undir 18 ára aldri með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

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

Versnun lifrabólgu eftir að meðferð var hætt: Hjá HBV-sýktum sjúklingum hafa komið fram klínískar 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 Ofskömmtnun

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

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

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

Virkni gegn veirum *in vitro*

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

Ónæmi

In vitro: Ónæmis hefur orðið vart *in vitro* og hjá sumum HIV-1 sýktum sjúklingum vegna tilkomu M184V/I stökkbreytingar hvað varðar emtrícítabín eða K65R stökkbreytingar hvað varðar tenófóvír. Veirur með M184V/I stökkbreytinguna sem voru ónæmar gegn emtrícítabíni höfðu krossónæmi gegn lamívúdíni, en viðhéldu næmi sínu gagnvart dídánósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni. K65R stökkbreytinguna er einnig hægt að finna með abacavíri eða dídánósíni og hún leiðir til skerts næmis gegn þeim lyfjum auk lamívúdíns, emtrícítabíns og tenófóvírs. Forðast skal notkun tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum sem eru með HIV-1 þar sem K65R stökkbreytinguna er að finna. Að auki var K70E skiptihvarf í HIV-1 bakrita valið af tenófóvíri og veldur örlítilli minnkun á næmi fyrir abacavíri, emtrícítabíni, lamívúdíni og tenófóvíri. 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 tenófóvír tvísóproxíli.

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

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

In vivo – fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu: Plasmasýni úr 2 klínískum rannsóknum, iPrEx og Partners PrEP, á einstaklingum sem ekki voru sýktir af HIV-1, voru rannsökuð m.t.t. fjögurra HIV-1 afbrigða sem tjá aminósýruskiptihvörf (þ.e. K65R, K70E, M184V og M184I) sem hugsanlega valda ónæmi gegn tenófóvíri eða emtrícítabíni. Í klínísku rannsókninni iPrEx greindust engin HIV-1 afbrigði sem tjáðu K65R, K70E, M184V eða M184I við mótefnavendingu hjá einstaklingum sem sýktust af HIV-1 eftir skráningu í 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 hópnum sem fékk emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl 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 tenófóvír tvísóproxíl 245 mg hópnum og M184V stökkbreytingin (í tengslum við ónæmi fyrir emtrícítabíni) greindist í HIV hjá 1 af 3 einstaklingum í hópnum sem fékk emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl.

Klínískar upplýsingar

Meðferð við 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 emtrícítabíni, tenófóvír tvísóproxíli og efavírensi (fjöldi = 255) eða ákveðna

Samsetningu af lamívúðíni og zídóvúðíni sem gefin var tvisvar á dag og efavírens einu sinni á dag (fjöldi = 254). Frá 96. viku til 144. viku var sjúklingum í emtrícítabín og tenófóvír tvisóproxíl hópnum gefin lyfin sem emtrícítabín/tenófóvír tvisóproxíl og efavírens. Í upphafi voru slembiröðuðu hóparnir með svipuð HIV-1 RNA plasmamiðgildi (5,02 og 5,00 log₁₀ eintök/ml) og svipaðan CD4 fjölda (233 og 241 frumur/mm³). Aðalverkunarendapunktur þessarar rannsóknar var þegar HIV-1 RNA þéttni < 400 eintök/ml var náð og viðhaldið á 48 vikna tímabili. Aukalegar greiningar á verkun á 144 vikna tímabili voru m.a. hlutfall sjúklinga með HIV-1 RNA þéttni < 400 eða < 50 eintök/ml og breyttur CD4 fjöldi frá upphafi.

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

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

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

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

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

TLOVR = Tími þar til veirufærðileg 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 áður fengið meðferð gegn retróveirum, meðhöndlaðir einu sinni á dag með emtrícítabíni og tenófóvír tvisóproxíli í samsettri meðferð með lópínavíri/rítónavíri sem gefin voru einu sinni eða tvisvar á dag. Í 48. viku mældist HIV-1 RNA < 50 eintök/ml hjá 70% sjúklinga sem fengu lópínavír/rítónavír einu sinni á dag og 64% þeirra sem fengu þessi lyf tvisvar á dag. Meðalbreytingar á fjölda CD4 frumna frá upphafi var +185 frumur/mm³ og +196 frumur/mm³, í sömu röð.

Takmörkuð klínísk reynsla hjá sjúklingum sem samhliða eru sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru bendir til þess að meðferð með emtrícítabíni eða tenófóvír tvisóproxíli 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 emtrícítabín/tenófóvír tvisóproxíl eða lyfleysu hjá 2.499 körlum sem ekki voru sýktir af HIV (eða transkonum) sem stunduðu kynlíf með

körnum og voru taldir í mikilli hættu á HIV-sýkingu. Einstaklingum var fylgt eftir í 4.237 mannaár. Eiginleikar við grunnildi eru teknir saman í töflu 5.

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

	Lyfleysa (n = 1248)	Emtrícítabín/ tenófóvír tvísóproxíl (n = 1251)
Aldur (ár), meðaltal (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Kynþáttur, N (%)		
Svartir	97 (8)	117 (9)
Hvítir	208 (17)	223 (18)
Blandaðir/Annað	878 (70)	849 (68)
Asískir	65 (5)	62 (5)
Rómanskir, N (%)	906 (73)	900 (72)
Kynferðislegir áhættuþættir við skimun		
Fjöldi bólfélaga síðustu 12 vikur, meðaltal (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI síðustu 12 vikur, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI með bólfélaga sem er HIV+ (eða með óþekkta stöðu) síðustu 6 mánuði, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Þátttaka í kynlífi í viðskiptalegum tilgangi síðustu 6 mánuði, N (%)	510 (41)	517 (41)
Bólfélagi með þekkt HIV+ síðustu 6 mánuði, N (%)	32 (3)	23 (2)
Endurvirkni sárásóttar (syphilis) í sermi, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Sýking af völdum Herpes Simplex veiru af tegund 2 í sermi, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Jákvæður hvítkornaesterasi í þvagi, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = viðtakandi í óvörðum endaparmssamförum

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

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

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

^a P-gildi eftir logrank próf. P-gildi fyrir URAI vísar til 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 meðferðarhaldni í rannsókn CO-US-104-0288 (iPrEx, pöruð tilfellaviðmiðarannsókn (matched case-control study))

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

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

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

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

	Lyfleysa (n = 1584)	Tenófóvír tvísóproxíl 245 mg (n = 1584)	Emtrícítabín/t enófóvír tvísóproxíl (n = 1579)
Aldur (ár), meðaltal (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Kyn, N (%)			
Karl	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kona	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Lykileiginleikar para, N (%) eða miðgildi (Q1, Q3)			
Gift/ur rannsóknarmaka	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Ár í sambúð með rannsóknarmaka	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Ár sem vítað 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 emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli og tíðni HIV-1-mótefnavendingar hjá konum var 0,95/100 sjúklingaár af útsetningu fyrir emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli. Sterk fylgni var á milli verkunar og meðferðarhaldni sem var metin með greiningu á lyfjagildum í plasma eða innanfrumu og var fylgni hærri meðal einstaklinga í undirhópi rannsóknarinnar sem fékk virka ráðgjöf um meðferðarhaldni eins og fram kemur í töflu 10.

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

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

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

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

^b Þátttakendur í undirrannsókninni 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 emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli hjá börnum yngri en 12 ára

Meðferð við HIV-1 sýkingu hjá börnum

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

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

Rannsóknir með emtrícítabíni

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

Rannsóknir með tenófóvír tvísóproxíli

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

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli eða lyfleysu var meðal Z-gildi beinþéttni í lendhrygg annars vegar $-1,004$ og hins vegar $-0,809$, og meðal Z-gildi beinþéttni fyrir líkamann í heild var annars vegar $-0,866$ og hins vegar $-0,584$, miðað við upphafsgildi. Meðalbreyting í viku 48 (lok tvíblinda rannsóknarfásans) á Z-gildum beinþéttni í lendhrygg var $-0,215$ (tenófóvír tvísóproxíl) og $-0,165$ (lyfleysa) og meðalbreyting á Z-gildum beinþéttni fyrir líkamann í heild var $-0,254$ og $-0,179$, í sömu röð. Meðalhraði aukningar á beinþéttni var lægri hjá þeim sem fengu tenófóvír tvísóproxíl í samanburði við þá sem fengu lyfleysu. Í viku 48 var marktæk

lækkun á beinþéttni í lendhrygg (skilgreint sem $> 4\%$ lækkun) hjá 6 unglingum í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og hjá einum unglingi í hópnum sem fékk lyfleysu. Hjá 28 sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli í 96 vikur lækkuðu Z-gildi beinþéttni um $-0,341$ í lendhrygg og $-0,458$ fyrir líkamann í heild.

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

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

Í rannsókninni GS-US-104-0352 hættu 8 börn af þeim 89 börnum (9,0%) sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli notkun rannsóknarlyfsins vegna aukaverkana á nýru. Fimm þátttakendur (5,6%) sýndu rannsóknarniðurstöður sem voru í klínísku samræmi við aðlægan píplukvilla í nýrum og þar af hættu 4 meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (miðgildi útsetningar fyrir tenófóvír tvísóproxíli var 331 vika).

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu hjá börnum

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

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

maga. Til þess að frásög tenófóvírs verði sem best er mælt með því að taka emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl með mat.

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

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

Aldraðir

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

Kyn

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

Þjóðaruppruni

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

Börn

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

tvísóproxíli 245 mg einu sinni á dag. Lyfjahvarfarannsóknir á tenófóvír tvísóproxíli hjá börnum yngri en 2 ára hafa ekki verið gerðar. Almennt má segja að lyfjahvörf emtrícítabíns hjá ungbörnum, börnum og unglingum (á aldrinum 4 mánaða og upp í 18 ára) séu svipuð og sést hjá fullorðnum.

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

Skert nýrnastarfsemi

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

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

Búið er við að aukið bil milli skammta af emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli 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%) µg•klst./ml af emtrícítabíni og á 48 klst. í 42.857 (29%) ng•klst./ml af tenófóvíri.

Lítill klínísk rannsókn var framkvæmd til að meta öryggi, virkni gegn veirum og lyfjahvörf tenófóvír tvísóproxíls ásamt emtrícítabíni hjá HIV-sýktum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Undirflokkur sjúklinga með grunnildri kreatínínúthreinsunar á milli 50 og 60 ml/mín. sem fékk skömmtun einu sinni á dag varð fyrir 2 - 4-faldri aukningu á útsetningu fyrir tenófóvíri og versnun á nýrnastarfsemi.

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

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með skerta lifrastarfsemi.

Lyfjahvörf emtrícítabíns 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 lyfjahvörf emtrícítabíns hjá lifrabólgu B veiru-sýktum einstaklingum hafi verið svipuð þeim sem sjást hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV-sýktum sjúklingum.

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Emtrícítabín

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

Tenófóvír tvísóproxíl

Forklínískar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi tenófóvír tvísóproxíls benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Niðurstöður klínískra rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum við útsetningu sem er svipuð eða meiri en útsetning sem fæst við meðferð hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, sýndu meðal annars fram á eiturverkanir í nýrum og beinum og lækkun á fosfatþéttni í sermi. Eiturverkun á bein greindist sem beinmeyra (apar) og 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 eítílfrumum mýsa *in vitro*, tvíræðar niðurstöður hjá einum stofni sem notaður var í Ames-prófi og lítið eitt jákvæðar í USD prófi í lifrarfrumum úr rottum. Hins vegar voru niðurstöður neikvæðar úr *in vivo* smákjarnakönnun mýsabeinmergs.

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 kanínum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnarannsókn á tenófóvír tvísóproxíli minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

Samhliðanotkun emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls

Í rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni 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

Kjarni töflu

Örkristallaður sellulósi
Lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi
Rautt járnnoxíð (E172)
Vatnsfrí kísilkvoða

Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat

Filmuhúðun

Laktósaeinhýdrat
Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Tríasetín
Skærblár FCF álsetlitur (E133)
Gult járnóxið (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

Pakkning með glasi

Eftir opnun skal nota lyfið innan 90 daga

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Pakkning með HDPE-glasi með hvítu möttu skrúfloki úr pólýprópýleni eða hvítu möttu barnaöryggisloki með vatti sem inniheldur álinnsigli og þurrkefni.

Pakkningastærðir: 30 eða 90 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningar með 90 (3 pakkningar með 30) filmuhúðuðum töflum.

Kaldpressuð þynnupakkning klædd með þurrkefni á annarri hliðinni og harðri álpynnu á hinni hliðinni.

Pakkningastærðir: 30 filmuhúðaðar töflur og stakskammtaþynnupakkning sem inniheldur 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 filmuhúðaðar töflur.

Kaldpressuð þynnupakkning með (OPA/ál filma/PVC) á annarri hliðinni og harðri álpynnu á hinni hliðinni.

Pakkningastærðir: 30 filmuhúðaðar töflur og stakskammtaþynnupakkning sem inniheldur 30 x 1, 90 x 1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/002
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009
EU/1/16/1133/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. desember 2016.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. september 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

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

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Ungverjaland

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Írland

Medis International a.s
Bolatice, Prumyslova 961/16,
747 23 Bolatice, Tékkland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Þýskaland

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir lækna sem gert er ráð fyrir að ávísi/noti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hjá fullorðnum og unglingum til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu (PrEP) fái afhentan fræðslupakka sem er ætlaður læknum og inniheldur samantekt á eiginleikum lyfsins og viðeigandi fræðslubækling, samkvæmt eftirfarandi:

- PrEP fræðslubæklingur fyrir ávísendur lyfja sem nefnist „Important Safety Information for Prescribers About Emtricitabine/Tenofovir Mylan for a Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Indication“ (mikilvægar öryggisupplýsingar um Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ætlaðar læknum sem ávísa lyfinu til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir útsetningu)
- Gátlisti fyrir ávísendur um fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (PrEP)
- PrEP fræðslubæklingur fyrir einstaklinga í áhættu sem nefnist „Important Information About Emtricitabine/Tenofovir Mylan to Reduce the risk of getting Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection“ (mikilvægar upplýsingar um lágmarkun 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 Mylan fyrir PrEP
- Áminning um þætti sem hjálpa til við að auðkenna einstaklinga sem eiga mikla hættu á að fá HIV-1
- Áminning um hættu á að þol myndist gegn lyfjum gegn HIV-1 hjá einstaklingum með ógreinda HIV-1 sýkingu
- Veitir öryggisupplýsingar um fylgni við meðferð, HIV-prófun og stöðu nýrna, beina og lifrabólgu B.

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 Mylan er tekið til að lágmarka áhættu á HIV-sýkingu
- Áminning um mikilvægi þess að fylgja ráðlagðri skammtaáætlun nákvæmlega
- Veitir upplýsingar um hvernig á að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
- Veitir upplýsingar um hugsanlegar aukaverkanir
- Veitir upplýsingar um hvernig geyma á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

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 lækna stofu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

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

ASKJA (FYRIR ÞYNNUR OG GLAS)
MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur
emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl

2. VIRK EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem maleat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla.

Pakkningar með glasi

30 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

Þynnupakkningar

30 filmuhúðaðar töflur

30 x 1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)

90 x 1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)

100 x 1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNÐARORÐ 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 VARNÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

<aðeins fyrir öskju>

Dagsetning opnunar:

Pakkning *með glasi*: Eftir opnun skal nota lyfið innan 90 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009
EU/1/16/1133/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Á eingöngu að koma fram á ytri öskju]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur
emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl

2. VIRKT EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem maleat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 90 (3 glös með 30) filmuhúðuðum töflum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

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:

Eftir opnun skal nota lyfið innan 90 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1133/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur
emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl

2. VIRKT EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (sem maleat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

Hluti fjölpakkningar, sem ekki má selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

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:

<aðeins fyrir öskju>

Dagsetning opnunar:

Eftir opnun skal nota lyfið innan 90 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1133/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmhúðaðar töflur
Emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

Til inntöku

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg filmuhúðaðar töflur emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins 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 Mylan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
3. Hvernig nota á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

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

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er notað til meðferðar við sýkingu af völdum alnæmisveiru 1 (HIV-1) hjá fullorðnum.**
- **Lyfið er einnig notað til meðferðar við HIV-sýkingu hjá unglingum á aldrinum 12–18 ára sem vega 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 Mylan ber ávallt að nota í samsettri meðferð með öðrum lyfjum til meðferðar við HIV-sýkingu.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan má gefa í stað emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls sem notuð eru hvort um sig í sömu skömmtum.

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er einnig notað til að draga úr hættu á HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára fram að 18 ára aldri sem vega a.m.k. 35 kg**, þegar það er notað sem dagleg meðferð, 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 Mylan

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

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

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

Þetta lyf 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 þetta lyf 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 þetta lyf til að draga úr hættu nema staðfest hafi verið að þú sért HIV-neikvæð/ur. Einstaklingar sem eru með HIV þurfa að taka þetta lyf 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 þetta lyf eða hvenær sem er meðan þú tekur það.

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- Taktu lyfið 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 Mylan eða hætta að taka það. Ef skammtar eru ekki teknir getur það aukið hættuna á HIV-sýkingu.
- Farðu reglulega í HIV-próf.
- Ef þú heldur að þú sért með HIV-sýkingu skaltu láta læknum 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 Mylan einu sér hindri HIV-sýkingu.**
 - Stundaðu alltaf öruggt kynlíf. Notaðu smokka til að draga úr snertingu við sæði, leggangavökva eða blóð.
 - Ekki deila persónulegum hlutum sem geta verið með blóð eða líkamsvökva á sér eins og tannburstum og rakvélablöðum.
 - Ekki deila eða endurnýta nálar eða annan búnað til inndælingar eða fíkniefnaneyslu.
 - Láttu prófa þig fyrir öðrum kynsjúkdómum eins og sárásótt og lekanda. Þessar sýkingar auðvelda 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 Mylan er tekið til meðferðar við HIV eða minnka líkur á að smitast af HIV

- **Emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl getur haft áhrif á nýrun.** Áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur gæti lækinn viljað taka blóðprufur til að mæla nýrnastarfsemi. Láttu lækinn 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 lyfið. Ef nýrnavandamál eru til staðar gæti lækinn ráðlagt þér að hætta að taka emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl eða, ef þú ert þegar með HIV, að taka emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl sjaldnar. Ekki er mælt með notkun emtrícítabíns/tenófóvír tvísóproxíls ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm eða ert í blóðskilun.

- **Ræddu við lækinn ef þú ert með beinþynningu, sögu um beinbrot eða ef þú ert með beinkvilla.**

Beinkvillar (koma fram sem þrálátur eða versnandi beinverkur sem valda stundum brotum) geta einnig komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapiplum (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*). Látið lækinn vita ef þú ert með beinverki eða beinbrot.

Einnig getur verið að tenófóvír tvísóproxíl valdi minnkaðri beinþéttni. Mesta minnkun á beinþéttni kom fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð við HIV-sýkingu með tenófóvír tvísóproxíli samhliða örvuðum próteasahemli.

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

- **Ræddu við lækinn 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 að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir í lifur. Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B eða C mun lækinn huga 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 Mylan. Ef þú ert með lifrabólgu B er alvarleg hættu á lifrarsjúkdómum þegar hætt er að taka emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl, hvort sem þú ert einnig með HIV eða ekki. Mikilvægt er að hætta ekki að taka emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl án þess að ræða við lækni: sjá kafla 3: *Ekki má hætta töku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*.
- **Ræddu við lækinn ef þú ert eldri en 65 ára.** Emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl hefur ekki verið rannsakað í hópi sjúklinga eldri en 65 ára.
- **Ræddu við lækinn ef þú hefur laktósaóþol** (sjá Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inniheldur laktósa síðar í þessum kafla).

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

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

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

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

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

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

Notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan með mat eða drykk

- Ef mögulegt er skal taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan á meðgöngu getur lækinn óskað eftir reglulegum blóðrannsóknnum og öðrum rannsóknum 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 Mylan stendur.** Þetta er vegna þess að virku efnin í þessu lyfi skiljast út í brjóstamjólkvænna.
- 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 lækinn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli meðan þú tekur lyfið,aktu þá ekki og stjórnaðu hvorki tækjum né vélum.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inniheldur laktósa

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

3. Hvernig nota á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **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 Mylan til meðferðar við HIV-sýkingu er:

- **Fullorðnir:** ein tafla á dag, helst með mat.
- **Unglingar á aldrinum 12 til 18 ára sem vega a.m.k. 35 kg:** ein tafla á dag, helst með mat.

Ráðlagður skammtur af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 vega 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 læknirinn ráðleggur.** Það er gert til þess að tryggja að lyfið hafi fulla verkun og til þess að draga úr líkum á myndun ónæmis gegn meðferðinni. Breytið ekki skammtinum nema samkvæmt fyrirmælum lækisins.
- **Ef þú færð meðferð við HIV-sýkingu** mun læknirinn ávís Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ásamt öðrum lyfjum gegn retróveirum. Kynntu þér upplýsingarnar á fylgiseðlum hinna lyfjanna gegn retróveirum til að fá leiðbeiningar um hvernig á að taka þau lyf.
- **Ef þú ert fullorðin(n) og tekur lyfið til að draga úr hættu á að fá HIV-sýkingu** skaltu taka það á hverjum degi, ekki eingöngu þegar þú heldur að þú hafir verið í hættu á að fá HIV-sýkingu.

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.

Ef tekinn er stærri skammtur af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

- **Ef þú uppgötvar það innan 12 klst.** frá þeim tíma sem þú vanalega tekur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, 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 Mylan, skaltu ekki taka skammtinn sem sleppt var. Bíddu og taktu næsta skammt, helst með mat, á áætluðum tíma.

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

Ekki má hætta töku Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **Ef þú tekur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan til meðferðar við HIV-sýkingu** og hættir að taka töflurnar, getur það minnkað virkni meðferðarinnar gegn HIV sem lækningin hefur ráðlagt.
- **Ef þú tekur Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan til að draga úr hættu á að fá HIV** máttu ekki hætta að taka lyfið eða sleppa skömmtum. Ef þú hættir að nota lyfið eða sleppir skömmtum, getur það aukið hættuna á HIV-sýkingu.
 - **Ekki hætta að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan án þess að hafa samband við lækningu.**
- **Ef þú ert með lifrabólgu B** er sérstaklega mikilvægt að hætta ekki meðferðinni með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan án þess að ræða fyrst við lækningu. Þú getur þurft að fara í blóðprufur í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulífur er ekki mælt með að hætta meðferð þar sem slíkt getur leitt til versnunar lifrabólgu, sem getur verið lífshættuleg.
 - **Segðu lækningunum 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 oftast fram hjá konum, einkum ef þær eru í ofþyngd, og hjá einstaklingum með lifrarsjúkdóma. Eftirfarandi aukaverkanir geta verið merki um mjólkursýrublóðsýringu:
 - djúp og hröð öndun
 - sljóleiki
 - ógleði, uppköst
 - kviðverkir
- **Ef þú heldur að þú gætir verið með mjólkursýrublóðsýringu, leitaðu þá strax lækni aðstoðar.**
- **Öll merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi, AIDS) og sögu um tækifærissýkingar (sýkingar sem koma fram hjá einstaklingum með veikt ónæmiskerfi), geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV-meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að berjast gegn sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.

- **Sjálfsnæmissjúkdómar**, þegar ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvefjum, geta einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar við HIV-sýkingu. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Fylgstu með einkennum sýkinga eða öðrum einkennum eins og:
 - vöðvamáttleysi
 - máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp að bolnum
 - hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni
- ➔ **Ef þú tekur eftir þessum eða einhverjum öðrum einkennum um bólgu eða sýkingu, leitaðu þá strax lækniaðstoðar.**

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 kreatínínasí

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 dylar 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
- minnkuð beinþéttni

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

- lítinn fjöldi hvíttra blóðfrumna (fækkun hvíttra blóðfrumna getur gert þig næmari fyrir sýkingum)
- aukin þríglyseríð (fitusýrur), galllitarefni eða sykurl 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
- þrota 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 nýrnápílum

Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:

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

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

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

- mjólkursýrublóðsýring (sjá *Hugsanlega alvarlegar aukaverkanir*)
- fitulífur
- 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 nýrnavandamála

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 emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl 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 blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Aðrar aukaverkanir hjá börnum

- Börn sem fá emtrícítabín fá oft litabreytingar á húð,
 - þar á meðal dökka bletti
- Algengt er að fram komi lækun 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 Mylan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Pakkning með glasi: Eftir opnun skal nota lyfið innan 90 daga.

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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 Mylan inniheldur

- **Virku innihaldsefnin eru** *emtricitabín* og *tenófóvír tvísóproxíl*. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtricitabíni og 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli (jafngilda 300 mg af tenófóvír tvísóproxíl maleati).
- **Önnur innihaldsefni eru** örkristallaður sellulósi, lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi, rautt járnoxíð (E172), vatnsfrí kísilkvoða, laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inniheldur laktósa“), magnesíumsterat, hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), tríasetín, skærblár FCF álsetlitur (E133) og gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan og pakkningastærðir

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan filmuhúðaðar töflur eru ljósgrænar, filmuhúðaðar, hylkislaga, tvíkúptar töflur í stærðinni 19,8 mm x 9,00 mm, merktar með „M“ á annarri hliðinni og „ETD“ á hinni.

Þetta lyf er fáanlegt í plastglösum sem innihalda þurrkefni (EKKI MÁ BORÐA ÞURRKEFNIÐ) sem innihalda 30 eða 90 filmuhúðaðar töflur og í fjölpakkingum með 90 filmuhúðuðum töflum sem samanstendur af 3 glösum með 30 filmuhúðuðum töflum í hverju glasi eða þynnupakkingum sem eru með þurrkefni og innihalda 30, 30 x 1, 90 x 1 eða 100 x 1 filmuhúðaðar töflur og þynnupakkingar sem innihalda 30, 30x1 eða 90x1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

Framleiðandi

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, H-2900 Komárom,
Ungverjaland

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Írland

Medis International a.s
vyrobani zavod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice
747 23, Tékkland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatis OY

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viatris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatris SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

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

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