

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

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

## 2. INNIHALDSLÝSING

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

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

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

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

#### Skammtar

*Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri sem veiga a.m.k. 35 kg.:* Ein tafla, einu sinni á dag.

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

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

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

Krka d.d. skal ekki taka annan skammt.

### Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir:* Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

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

### Fullorðnir með skerta nýrnastarfsemi:

Aðeins á að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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**

	<b>Meðferð á HIV-1 sýkingu</b>
Væg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.)	Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum styðja skömmtun einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).
Miðlungsskerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-49 ml/mín.)	Mælt er með á 48 klst. fresti samkvæmt lyfjahvarfalíkani fyrir notkun stakskammts af emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíl hjá einstaklingum sem ekki voru sýktir af HIV en höfðu mismunandi stig skertrar nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
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.

### Börn með skerta nýrnastarfsemi:

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

*Skert lifrastarfsemi:* Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### Börn:

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

### Lyfjagjöf

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

## **4.3 Frábendingar**

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

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Sjúklingar með HIV-1 stökkbreytingar

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

## 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. Læknur ber að skoða leiðbeiningar sem nú eru í gildi varðandi meðferð við HIV til að hafa sem bestan hemil á HIV-sýkingu hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B veirunni (HBV) eða lifrabólgu C veirunni (HCV).

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 ledipasvír og sófosbúvíri eða sófosbúvíri og velpatasvíri* hér fyrir neðan.

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

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

## Lifrarsjúkdómar

Öryggi og verkun emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíls hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi kvilla í lifur. Lyfjahvörf tenófóvírs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og engrar aðlögunar er þörf á skömmtum. Lyfjahvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sé tekið mið af því hversu smávægileg umbrot eru í lifur og því að brotthvarf emtrícítabíns fer fram um nýru er ólíklegt að aðlaga þurfi skammta af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 vísendingar eru um versnun lifrarsjúkdómsins hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða hætta meðferð.

## Áhrif á nýru og bein hjá fullorðnum

### *Áhrif á nýru*

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

### *Eftirlit með nýrnastarfsemi*

Mælt er með að ákvarða kreatínínúthreinsun hjá öllum einstaklingum áður en meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er hafin gegn HIV-1 sýkingu.

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 Samhliðagið með öðrum lyfjum hér neðar.

*Ráðleggingar um nýrnameðferð hjá HIV-1 sýktum sjúklingum:*

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

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

*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).

Einnig getur verið að tenófóvír tvísóproxíl valdi minnkaðri beinþéttni (bone mineral density, BMD).

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

*Meðferð við HIV-1 sýkingu*

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

Í öðrum rannsóknum (framsýnum og þversniðs) kom mesta lækkunin á beinþéttni fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli sem hluta meðferðar sem innihélt örvaðan próteasahemil. 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 sem eru í mikilli hættu á beinbrotum.

### 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. Ennfremur er ekki fullvíst að eitúrahrif á nýru gangi til baka.

Mælt er með þverfaglegri nálgun til að meta ávinning og áhættu af notkun emtrícítabíns/tenófóvírs, ákveða viðeigandi eftirlit meðan á meðferð stendur (þar með talið ákvörðun um að hætta meðferð) og meta þörf á uppþótarmeðferð í hverju tilviki fyrir sig.

#### *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 meðferð hefst og fylgjast með henni meðan á notkun stendur eins og lagt er upp með hjá fullorðnum (sjá ofar).

#### *Ráðleggingar um nýrnameðferð*

Ef staðfest er að fosfat í sermi er < 3,0 mg/dl (0,96 mmól/l) hjá barni sem er að fá meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. þarf að endurmeta nýrnastarfsemi innan viku, þar á meðal þarf að mæla blóðsykur, kalíum í blóði og sykur í þvagi (sjá kafla 4.8, aðlægur píplukvilli). Ef grunur er um nýrnakvilla eða merki finnast um nýrnakvilla ætti að hafa samráð við sérfræðing í nýrnasjúkdómum og íhuga að gera hlé á notkun emtrícítabíns/tenófóvírs. Einnig ætti að íhuga að gera hlé á notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hjá einstaklingum undir 18 ára aldri með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Ekki á að hefja meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi og stöðva á meðferð hjá börnum ef nýrnastarfsemi skerðist meðan á notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. stendur.

#### *Áhrif á bein*

Notkun tenófóvír tvísóproxíl 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 emtrícítabíns/tenófóvírs stendur ætti að hafa samráð við innkirtlasérfræðing og/eða sérfræðing í nýrnasjúkdómum.

### Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að neina ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfíturöskun 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 nukleósíðhliðstæðum 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, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn sem útsett er í *móðurkviði* fyrir nukleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi ráðleggingar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

### Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

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

### Tækifærissýkingar

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

### Beindrep

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

### Samhliðagjöf með öðrum lyfjum

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

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

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

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

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

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

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

*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 lamívúdíni og abacavíri og einnig samhliða lamívúdíni og dídanósíni sem meðferð einu sinni á dag. Lamívúdín og emtrícítabín eru afar svipuð hvað uppbyggingu varðar og lyfjahvörf og lyfhrif þessara tveggja lyfja eru svipuð. Því gætu sömu vandamál komið fram ef Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er gefið með þriðju núkleósíðhlíðstæðunni.

#### Aldraðir

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

#### Laktósi

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

#### Natríum

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

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Þar sem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inniheldur emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl geta allar þær milliverkanir sem þekktar eru hjá hvoru þessara lyfja átt við um Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. 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 hætta á CYP450 milliverkunum milli emtrícítabíns og tenófóvír tvísóproxíls og annarra lyfja.

#### Ekki er mælt með samhliða notkun

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

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

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

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

#### Aðrar milliverkanir

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

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

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

Darúnavír/rítónavír/ tenófóvír tvísóproxíl (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag/245 mg einu sinni á dag)	Darúnavír: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenófóvír: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvíri, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Darúnavír/rítónavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Lópínavír/rítónavír/ tenófóvír tvísóproxíl (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg einu sinni á dag)	Lópínavír/Rítónavír: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenófóvír: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 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/rítónavír/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
<b>NRTI-lyf</b>		
Dídanósín/tenófóvír tvísóproxíl	Þegar tenófóvír tvísóproxíl er gefið samhliða dídanósíni leiðir það til 40-60% aukningar á altækri útsetningu fyrir dídanósíni.	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 sambengi 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 meðferðarrests (virological failure) við ýmsar prófaðar meðferða- samsetningar til meðferðar gegn HIV-1 sýkingu.
Dídanósín/emtrícítabín	Milliverkanir ekki rannsakaðar.	
Lamívúdín/tenófóvír tvísóproxíl	Lamívúdín: AUC: ↓ 3% (↓ 8% til ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 til ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenófóvír: AUC: ↓ 4% (↓ 15 til ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 til ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamívúdín og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.4).

Efavírenz/tenófóvír tvísóproxíl	<p>Efavírenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 til ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 2) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↓ 1% (↓ 8 til ↑ 6) C<sub>max</sub>: ↑ 7% (↓ 6 til ↑ 22) C<sub>min</sub>: NC</p>	Ekki er þörf á skammtaaðlögun efavírenz.
<b>SÝKLALYF</b>		
<b>Veirulyf við lifrabólgu B (HBV)</b>		
Adefóvír tvípívoxíl/tenófóvír tvísóproxíl	<p>Adefóvír tvípívoxíl: AUC: ↓ 11% (↓ 14 til ↓ 7) C<sub>max</sub>: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 0) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↓ 2% (↓ 5 til ↑ 0) C<sub>max</sub>: ↓ 1% (↓ 7 til ↑ 6) C<sub>min</sub>: NC</p>	Adefóvír tvípívoxíl og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.4).
<b>Veirulyf við lifrabólgu C (HCV)</b>		
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/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvír: AUC: ↑ 96% (↑ 74 til ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 til ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 til ↑ 150)</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 til ↑ 49)</p> <p>Atazanavír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 til ↑ 84)</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 til ↑ 64)</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 til ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 til ↑ 57)</p>	<p>Aukin plasmabéttni tenófóvírs vegna samhliðagjafar tenófóvír tvísóproxíl, ledipasvírs/sófosbúvírs 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 ledipasvíri/sófosbúvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða kóbisistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi, ef aðrir möguleikar eru ekki til staðar (sjá kafla 4.4).</p>
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + darunavír/rítónavír (800 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↓ 27% (↓ 35 til ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 til ↓ 25)</p>	<p>Aukin plasmabéttni tenófóvírs vegna samhliðagjafar tenófóvír tvísóproxíls, ledipasvírs/sófosbúvírs og darunavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun</p>

	<p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darúnavír:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rítónavír:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 til ↑ 63)</p> <p>Emtricitabín:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenófóvír:  AUC: ↑ 50% (↑ 42 til ↑ 59)  C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 til ↑ 74)  C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49 til ↑ 70)</p>	<p>ásamt ledipasvíri/sófosbúvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. ritónavíri eða kóbisistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi, ef aðrir möguleikar eru ekki til staðar (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Ledipasvír:  AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25)  C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25)  C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sófosbúvír:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavírenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabín:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenófóvír:  AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123)  C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104)  C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaöðlgun. 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).</p>
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag) + emtricitabín/riþpívírín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Ledipasvír:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sófosbúvír:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaöðlgun. 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).</p>

	<p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabín:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivírín:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenófóvír:  AUC: ↑ 40% (↑ 31 til ↑ 50)  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 til ↑ 110)</p>	
<p>Ledipasvír/sófosbúvír  (90 mg/400 mg einu sinni á dag) +  dolutegravír (50 mg einu sinni á dag) +  emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl  (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvír:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravír  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabín:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenófóvír:  AUC: ↑ 65% (↑ 59 til ↑ 71)  C<sub>max</sub>: ↑ 61% (↑ 51 til ↑ 72)  C<sub>min</sub>: ↑ 115% (↑ 105 til  ↑ 126)</p>	<p>Ekki er þörf á skammtaöðlögum. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Sófosbúvír/velpatasvír  (400 mg/100 mg einu sinni á dag) +  atazanavír/rítónavír  (300 mg einu sinni á dag/100 mg einu  sinni á dag) +  emtricitabín/tenófóvír tvísóproxíl  (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 37 til ↑ 49)</p> <p>Velpatasvír:  AUC: ↑ 142% (↑ 123 til  ↑ 164)  C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41 til ↑ 71)  C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257 til  ↑ 350)</p>	<p>Aukin plasmáþéttni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs og atazanavírs/rítónavírs getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi tenófóvír tvísóproxíls við notkun samhliða sófosbúvíri/velpatasvíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða kóbístatí).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá</p>

	<p>Atazanavír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20 til ↑ 61)</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% (↑ 15 til ↑ 44)</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43 til ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 31 til ↑ 48)</p>	kafla 4.4).
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)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↓ 28% (↓ 34 til ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46 til ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 35 til ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darúnavír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rítónavír: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 39% (↑ 33 til ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 45 til ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52% (↑ 45 til ↑ 59)</p>	<p>Aukin plasmáþéttni 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 kóbisistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + lópínávír/rítónavír (800 mg/200 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↓ 29% (↓ 36 til ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51 til ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvír:</p>	<p>Aukin plasmáþéttni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs og lopínávírs/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</p>

	<p>AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↓ 30% (↓ 41 til ↓ 17)  <math>C_{min}</math>: ↑ 63% (↑ 43 til ↑ 85)</p> <p>Lópinavír:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rítónavír:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrícítabín:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenófóvír:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 42% (↑ 27 til ↑ 57)  <math>C_{min}</math>: ↔</p>	<p>kóbisistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Sófosbúvír/velpatasvír  (400 mg/100 mg einu sinni á dag) +  raltegravír  (400 mg tvisvar á dag) +  emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl  (200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasvír:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Raltegravír:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↓ 21% (↓ 58 til ↑ 48)</p> <p>Emtrícítabín:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenófóvír:  AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 45)  <math>C_{max}</math>: ↑ 46% (↑ 39 til ↑ 54)  <math>C_{min}</math>: ↑ 70% (↑ 61 til ↑ 79)</p>	<p>Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Sófosbúvír/velpatasvír  (400 mg/100 mg einu sinni á dag) +  efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír  tvísóproxíl  (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)</p>	<p>Sófosbúvír:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasvír:  AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43)  <math>C_{max}</math>: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36)</p>	<p>Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf sófosbúvírs/velpatasvírs og efavírenz minnki plasmabéttni velpatasvírs. Ekki er mælt með samhlíða gjöf sófosbúvírs/velpatasvírs með lyfjameðferð sem felur í sér efavírenz.</p>

	<p><math>C_{min}</math>: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48)</p> <p>Efavírenz:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrícítabín:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenófóvír:  AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94)  <math>C_{max}</math>: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104)  <math>C_{min}</math>: ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)</p>	
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag) + emtrícítabín/rilpivírín/tenófóvír tvísóproxíl (200 mg/25 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasvír:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrícítabín:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rilpivírín:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenófóvír:  AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 46)  <math>C_{max}</math>: ↑ 44% (↑ 33 til ↑ 55)  <math>C_{min}</math>: ↑ 84% (↑ 76 til ↑ 92)</p>	Ekki er mælt með skammtaaðlögun. Aukin útsetning fyrir tenófóvíri getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenófóvír tvísóproxíli, þar með talið á nýrun. Hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Sófosbúvír/velpatasvír/voxilaprevír (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einu sinni á dag) <sup>3</sup> + 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)	<p>Sófosbúvír:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↓ 30%  <math>C_{min}</math>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: N/A</p> <p>Velpatasvír:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Voxilaprevír:  AUC: ↑ 143%  <math>C_{max}</math>: ↑ 72%</p>	<p>Aukin plasmabættni tenófóvírs vegna samhliða gjafar tenófóvír tvísóproxíls, sófosbúvírs/velpatasvírs/voxilaprevírs 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/voxilaprevíri og lyfjahvarfahvata (t.d. rítónavíri eða cobicistati).</p> <p>Gæta skal varúðar við notkun þessarar samsetningar með tíðu eftirliti á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).</p>



	<p><math>C_{min}</math>: ↑ 300%</p> <p>Darúnavír: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↓ 34%</p> <p>Rítónavír: AUC: ↑ 45% <math>C_{max}</math>: ↑ 60% <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↑ 39% <math>C_{max}</math>: ↑ 48% <math>C_{min}</math>: ↑ 47%</p>	
Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) + efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl (600 mg/200 mg/245 mg einu sinni á dag)	<p>Sófosbúvír: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16)</p> <p>Efavírenz: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenófóvír: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) <math>C_{min}</math>: ↔</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum.
Ríbavírín/tenófóvír tvísóproxíl	<p>Ríbavírín: AUC: ↑ 26% (↑ 20 til ↑ 32) <math>C_{max}</math>: ↓ 5% (↓ 11 til ↑ 1) <math>C_{min}</math>: NC</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum rívavíríns.
<b>Veirulyf við Herpes-veiru</b>		
Famcíclovír/emtrícítabín	<p>Famcíclovír: AUC: ↓ 9% (↓ 16 til ↓ 1) <math>C_{max}</math>: ↓ 7% (↓ 22 til ↑ 11) <math>C_{min}</math>: NC</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 1) <math>C_{max}</math>: ↓ 11% (↓ 20 til ↑ 1) <math>C_{min}</math>: NC</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum famcíclovírís.
<b>Lyf við mýkóbakteríum</b>		
Rífampicín/tenófóvír tvísóproxíl	<p>Tenófóvír: AUC: ↓ 12% (↓ 16 til ↓ 8) <math>C_{max}</math>: ↓ 16% (↓ 22 til ↓ 10) <math>C_{min}</math>: ↓ 15% (↓ 12 til ↓ 9)</p>	Ekki þarf að breyta skömmtum

<b>GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU</b>		
Norgestimát/etinýl estradíól/Tenófóvír tvísóproxíl	Norgestimát: AUC: ↓ 4% (↓ 32 til ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 til ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Etinýl estradíól: AUC: ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 til ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 til ↑ 6)	Ekki þarf að breyta skömmtum norgestimats/etinýl estradíóls.
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Takrólímus/tenófóvír tvísóproxíl/emtrícítabín	Takrólímus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 til ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 til ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC Emtrícítabín: AUC: ↓ 5% (↓ 9 til ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 til ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Tenófóvír: AUC: ↑ 6% (↓ 1 til ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	Ekki þarf að breyta skömmtum takrólímus.
<b>STERK VERKJALYF</b>		
Metadón/tenófóvír tvísóproxíl	Metadón: AUC: ↑ 5% (↓ 2 til ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 til ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	Ekki þarf að breyta skömmtum metadóns.

NC = ekki reiknað.

N/A = á ekki við.

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

<sup>2</sup> Aðalumbrotsefni sófosbúvírs í blórá.

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

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Mikið magn upplýsinga liggur fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (fleiri en 1.000 þunganir) og þær benda til þess að emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl valdi hvorki vansköpun né 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. á meðgöngu ef nauðsyn krefur.

### Brjóstgjöf

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

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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

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

##### Tafla yfir samantekt á aukaverkunum

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

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

Tíðni	Emtrícítabín	Tenófóvír tvísóproxíl
<i>Blóð og eitlar:</i>		
Algengar:	daufkyrningafæð	
Sjaldgæfar:	blóðleysi <sup>2</sup>	
<i>Ónæmiskerfi:</i>		
Algengar:	ofnæmisviðbrögð	
<i>Efnaskipti og næring:</i>		
Mjög algengar:		blóðfosfatlækkun <sup>1</sup>
Algengar:	blóðsykurshækkun, þríglýseríðahækkun í blóði	
Sjaldgæfar:		blóðkalíumlækkun <sup>1</sup>
Mjög sjaldgæfar:		mjólkursýrublóðsýring
<i>Gedræn vandamál:</i>		
Algengar:	svefnleysi, óeðlilegir draumar	
<i>Taugakerfi:</i>		
Mjög algengar:	höfuðverkur	sundl
Algengar:	sundl	höfuðverkur
<i>Meltingarfæri:</i>		
Mjög algengar:	niðurgangur, ógleði	niðurgangur, uppköst, ógleði
Algengar:	aukinn amýlasi þ.m.t. aukinn brísamýlasi, aukinn lípasi í sermi, uppköst, kviðverkur, meltingartruflanir	kviðverkur, þaninn kviður, vindgangur
Sjaldgæfar:		brísbólga
<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:		fituhrönnun í lifur, lifrabólga

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

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

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

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

### Lýsing á völdum aukaverkunum

**Skert nýrnastarfsemi:** Þar sem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. getur valdið nýrnaskaða er mælt með eftirliti með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Aðlægur píplukvilli í nýrum gekk venjulega til baka eða batnaði eftir að notkun tenófóvir tvísóproxíls var hætt. Hjá sumum HIV-1 smituðum sjúklingum gekk versnun kreatínínúthreinsunar þó ekki algjörlega til baka þrátt fyrir að notkun tenófóvir 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 eiturvefingun á nýru) eru í aukinni hættu á að ná ekki fullum bata á nýrnastarfsemi þrátt fyrir að notkun tenófóvir tvísóproxíls sé hætt (sjá kafla 4.4).

**Mjólkursýrublóðsýring:** Greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringu með tenófóvir tvísóproxíli eingöngu eða ásamt öðrum andretroveirulyfjum. 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 tenófóvir 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 sjúkdóm eða sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

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

### Börn

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

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

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

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

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

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

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

Við ofskömmtun 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 altæktrar notkunar; veirulyf til meðferðar á HIV sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR03

#### Verkunarháttur

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

Emtrícítabín og tenófóvír fosfórást fyrir tilstilli frumuensíma í emtrícítabín þrífosfat og tenófóvír tvífosfat, í sömu röð. Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að bæði emtrícítabín og tenófóvír geta fosfórást 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*.

#### Virgni gegn veirum *in vitro*

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

#### Ónæmi

*In vitro*: Ónæmis hefur orðið vart *in vitro* og hjá sumum HIV-1 sýktum sjúklingum vegna tilkomu M184V/I stökkbreytingar hvað varðar emtrícítabín eða K65R stökkbreytingar hvað varðar tenófóvír. Veirur með M184V/I stökkbreytinguna sem voru ónæmar gegn emtrícítabíni höfðu krossónæmi gegn lamívúdíni, en viðhéldu næmi sínu gagnvart dídanósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni. K65R stökkbreytingin getur einnig verið valin af abacavíri eða dídanósíni og hún leiðir til skerts næmis fyrir þeim lyfjum auk lamívúdíns, emtrícítabíns og tenófóvírs. Forðast skal notkun tenófóvír tvísóproxíls hjá sjúklingum sem eru með HIV-1 þar sem K65R stökkbreytinguna er að finna. Að auki hefur K70E skiptihvarf í HIV-1 bakrita verið valið af tenófóvíri og veldur örlítilli minnkun á næmi fyrir abacavíri, emtrícítabíni, lamívúdíni og tenófóvíri. HIV-1 tjáði þrjár eða fleiri stökkbreytingar tengdar týmídínhliðstæðum (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) sem fólu í sér annaðhvort M41L eða L210W stökkbreytingu í bakritum og sýndi minnkað næmi fyrir tenófóvír tvísóproxíli.

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

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

### Klínískar upplýsingar

Í opinni, slembiraðaðri, klínískri rannsókn (GS-01-934), fengu HIV-1 sýktir fullorðnir sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður annaðhvort meðferð einu sinni á dag með emtrícítabíni, tenófóvír tvísóproxíli og efavírensi (fjöldi = 255) eða ákveðna samsetningu af lamívúdíni og zídóvúdíni sem gefin var tvisvar á dag og efavírens einu sinni á dag (fjöldi = 254). Frá 96. viku til 144. viku var sjúklingum í emtrícítabín og tenófóvír tvísóproxíl hópnum gefin lyfin emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl og efavírens. Í upphafi voru slembiröðuðu hóparnir með svipuð HIV-1 RNA plasmamiðgildi (5,02 og 5,00 log<sub>10</sub> eintök/ml) og svipaðan CD4 fjölda (233 og 241 frumur/mm<sup>3</sup>). Aðalverkunarendapunktur þessarar rannsóknar var þegar HIV-1 RNA þéttni < 400 eintök/ml var náð og viðhaldið á 48 vikna tímabili. Aukalegar greiningar á verkun á 144 vikna tímabili voru m.a. hlutfall sjúklinga með HIV-1 RNA þéttni < 400 eða < 50 eintök/ml og breyttur CD4 fjöldi frá upphafi.

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

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

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

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

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

TLOVR = Tími þar til 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 fengið meðferð áður gegn retróveirum, meðhöndlaðir einu sinni á dag með emtrícítabíni og tenófóvír tvísóproxíli í samsettri meðferð með lópínáviri/rítónáviri sem gefin voru einu sinni eða tvisvar á dag. Í 48. viku mældist HIV-1 RNA < 50 eintök/ml hjá 70% sjúklinga sem fengu lópínáviri/rítónáviri einu sinni á dag og 64% þeirra sem fengu þessi lyf tvisvar á dag. Meðalbreytingar á fjölda CD4 frumna frá upphafi var +185 frumur/mm<sup>3</sup> og +196 frumur/mm<sup>3</sup>, í sömu röð.

Takmörkuð klínísk reynsla hjá sjúklingum sem samhliða eru sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru bendir til þess að meðferð með emtrícítabíni eða tenófóvír tvísóproxíli, í samsettri meðferð gegn retróveirum til að hafa hemil á HIV-sýkingu, valdi minnkun á lifrabólgu B veiru DNA (3 log<sub>10</sub> minnkun eða 4 til 5 log<sub>10</sub> minnkun, í sömu röð) (sjá kafla 4.4).

## Börn

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

### *Meðferð við HIV-1 sýkingu hjá börnum*

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

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

### *Rannsóknir með emtrícítabíni*

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

### *Rannsóknir með tenófóvír tvísóproxíli*

Í rannsókninni GS-US-104-0321 fengu 87 HIV-1 sýktir sjúklingar á aldrinum 12 til < 18 ára sem höfðu áður fengið meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (n = 45) eða lyfleysu (n = 42) samhliða ákjósanlegustu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen) í 48 vikur. Vegna takmarkana á rannsókninni var ekki hægt að sýna fram á ávinning af gjöf tenófóvír tvísóproxíls fram yfir lyfleysu með HIV-1 RNA-gildum í plasma í viku 24. Samt sem áður er búist við að ávinningur sé af meðferð fyrir unglínga, 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 unglíngum í hópnum sem fékk tenófóvír tvísóproxíl og hjá einum unglíngi í hópnum sem fékk lyfleysu. Hjá 28 sjúklingum sem fengu meðferð með tenófóvír tvísóproxíli í 96 vikur lækkuðu Z-gildi beinþéttni um -0,341 í lendhrygg og -0,458 fyrir líkamann í heild.

Í rannsókninni GS-US-104-0352 var 97 sjúklingum á aldrinum 2 til < 12 ára sem höfðu áður fengið meðferð og voru með stöðuga veirubælingu á meðferð sem innihélt stavúdíni eða zídóvúdíni 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 grunnildi, 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 4 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).

## 5.2 Lyfjahlvörð

### Frásög

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

### Dreifing

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

### Umbrot

Umbrot emtrícítabíns eru takmörkuð. Umbrot emtrícítabíns fela meðal annars í sér oxun thíólhlutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð díastereómera (u.þ.b. 9% skammtsins) og tengingu við glúkúronsýru sem gefur af sér 2'-O-glúkúroníð (u.þ.b. 4% skammtsins). Rannsóknir *in vitro* hafa staðfest að hvorki tenófóvír tvísóproxíl né tenófóvír eru hvarfefni fyrir CYP450 ensím. Hvorki emtrícítabín né tenófóvír hömluðu umbrotum lyfja *in vitro* sem verða fyrir milligöngu einhverra af helstu CYP450

samsætuensímum manna sem taka þátt í umbrotum lyfja. Emtrícítabín hafði heldur ekki hamlandi áhrif á úrídín-5'-dífosfóglúkúronýl transferasa, ensímið sem annast glúkúronsamtengingu.

### Brotthvarf

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

Útskilnaður tenófóvírs er aðallega um nýru, bæði með síun og virkum flutningi í nýrnápíplum, og skilst um 70-80% skammtsins óbreytt út í þvagi eftir gjöf í bláæð. Sýnileg úthreinsun tenófóvírs var að meðaltali 307 ml/mín. Úthreinsun um nýru hefur verið metin u.þ.b. 210 ml/mín., sem er umfram gauksíunarhraða. 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 (eldra en 65 ára) hafa ekki verið gerðar.

### Kyn

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

### Þjóðaruppruni

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

### Börn

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

### Skert nýrnastarfsemi

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

Meðaltal (frávikshlutfall, %CV) lyfjaútsetningar fyrir emtrícítabíni jókst úr 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$  hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi í 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$  hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi, 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$  hjá sjúklingum með miðlungsskerðingu og

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

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

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

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

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

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

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

frá efninu.

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

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

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnarannsókn á tenófóvír tvísóproxíl minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir got við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Forgelatíneruð sterkja  
Natríum kroskarmellósi  
Laktósa einhýdrat  
Örkristallaður sellulósi  
Natríum sterylfúmarat  
Sterínsýra

#### Filmuhúðun

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

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 2 mánuðir.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

#### *Þynnur*

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

#### *HDPE glas*

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka og ljósi.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

### *Bynnur*

OPA/Ál/PE+DES/ - Álþynnur.

Pakkingastærðir: 28 x 1 og 84 filmuhúðaðar töflur.

### *HDPE glas*

Háþéttipólýetýlen (HDPE) glas með barnheldu öryggisloki úr pólýprópýleni með innfelldu rakadrægu kísilgelþurrkefni.

Pakkingastærðir: 30 filmuhúðaðar töflur (1 x 30) og 90 filmuhúðaðar töflur (3 x 30).

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

### *Bynnur*

28 x 1 filmuhúðuð tafla: EU/1/17/1182/001

84 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1182/003

### *Glas*

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1182/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28 apríl 2017

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. janúar 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

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

## **VIÐAUKI II**

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

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

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

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

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**



## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA/fyrir þynnur og glas

### 1. HEITI LYFS

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

*emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

### 2. VIRK(T) EFNI

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

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

*Þynnur:*

28 x 1 filmuhúðuð tafla

84 filmuhúðaðar töflur

*Glas:*

30 filmuhúðaðar töflur

90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**Glas:**

Geymsluþol eftir að glas hefur verið opnað: 2 mánuðir.

Dags. opunar: \_\_\_\_\_

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**Þynnur:**

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegri þynnu til varnar gegn raka og ljósi.

**Glas:**

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka og ljósi.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

**Þynnur:**

28 x 1 filmuhúðuð tafla: EU/1/17/1182/001

84 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1182/003

**Glas:**

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1182/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

**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  
ÞYNNUR (OPA/ÁL/PE+DES-ÁLÞYNNUR) - fyrir þynnupakkningu sem ekki er stakskammta**

**1. HEITI LYFS**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmhúðaðar töflur

*emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

KRKA

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNÐ**

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

**1. HEITI LYFS**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg töflur

*emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

KRKA

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MÍÐI Á GLAS

#### 1. HEITI LYFS

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

*emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum*

#### 2. VIRK(T) EFNI

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

#### 3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig laktósa einhýdrat.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 2 mánuðir.

Dags. opunar:

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

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

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

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

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

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

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er notað til meðferðar við sýkingu af völdum alnæmisveiru 1 (HIV-1)** hjá fullorðnum.
- **Lyfið er einnig notað til meðferðar við HIV-sýkingu hjá unglíngum á aldrinum 12-18 ára sem vega a.m.k. 35 kg** og hafa áður fengið meðferð með HIV-lyfum sem hafa ekki lengur áhrif eða hafa valdið aukaverkunum.
  - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ber ávallt að nota í samsettri meðferð með öðrum lyfjum til meðferðar við HIV-sýkingu.
  - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 Krka d.d. er tekið getur samt komið til sýkinga eða annarra sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingu.

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

**Ekki má nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ef um er að ræða ofnæmi fyrir emtrícítabíni, tenófóvíri, tenófóvír tvísóproxíl eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).**

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

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

**Þegar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er tekið til meðferðar við HIV**

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

- **Beinkvillar** (koma fram sem þrálátur eða versnandi beinverkir sem valda stundum brotum) geta einnig komið fram vegna frumuskemmda í nýrnapiplum (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*). Látið lækninn 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.

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

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

## Börn og unglingar

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

## Notkun annarra lyfja samhliða Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

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

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

eru:

- amínóglýkósíð (við bakteríusýkingu)
- 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 gígtarlyf (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 lækningin þantað blóðprufur til að fylgjast náið með nýrnastarfsemi.

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

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

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

**Notkun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. með mat eða drykk**

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

**Meðganga og brjóstgjöf**

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

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

- **Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 lækningu eins fljótt og auðið er.**

**Akstur og notkun véla**

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

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inniheldur laktósa**

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

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast „natríumfrítt“.

### **3. Hvernig nota á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

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

#### **Ráðlagður skammtur af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er:**

- **Fullorðnir:** ein tafla á dag, helst með mat.
- **Unglingar á aldrinum 12 til 18 ára sem veiga a.m.k. 35 kg:** ein tafla á dag, helst með mat. Ef þú átt erfitt með að kyngja má nota skeið til að mylja töfluna. Blandaðu síðan duftinu í u.þ.b. 100 ml (hálf glas) af vatni, appelsínusafa eða vínberjasafa og drekktu samstundis.
- **Takið ávallt þann skammt sem lækirinn 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.
- Lækirinn mun ávísa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ásamt öðrum andreróveirulyfjum. Kynntu þér upplýsingarnar í fylgiseðlum hinna lyfjanna gegn retróveirum til að fá leiðbeiningar um hvernig á að taka þau lyf.

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

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

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

#### **Ef gleymist að taka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

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

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

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

#### **Ef hætt er að nota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- Ef þú hættir að taka töflurnar getur það minnkað virkni meðferðarinnar gegn HIV sem lækirinn

hefur ráðlagt.

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

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

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

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

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

##### Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir:

- **Mjólkursýrublóðsýring** (of mikil mjólkursýra í blóðinu) er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun sem getur verið lífshættuleg. Mjólkursýrublóðsýring kemur oftast fram hjá konum, einkum ef þær eru í ofþyngd, og hjá einstaklingum með lifrarsjúkdóma. Eftirfarandi aukaverkanir geta verið merki um mjólkursýrublóðsýringu:
  - djúp og hröð öndun
  - sljóleiki
  - ógleði, uppköst
  - kviðverkur→ **Ef þú heldur að þú gætir verið með mjólkursýrublóðsýringu, leitaðu þá strax lækniástoðar.**
- **Öll merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi, AIDS) og sögu um tækifærissýkingar (sýkingar sem koma fram hjá einstaklingum með veikt ónæmiskerfi), geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV-meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að berjast gegn sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- **Sjálfsnæmissjúkdómar**, þegar ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvefjum, geta einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar við HIV-sýkingu. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Fylgstu með einkennum sýkinga eða öðrum einkennum eins og:
  - vöðvamáttleysi
  - máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp að bolnum
  - hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni→ **Ef þú tekur eftir þessum eða einhverjum öðrum einkennum um bólgu eða sýkingu, leitaðu þá strax lækniástoðar.**

##### Hugsanlegar aukaverkanir:

##### Mjög algengar aukaverkanir

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

- niðurgangur, uppköst, ógleði
- sundl, höfuðverkur

- útbrot
- slappleiki

*Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:*

- minnkað fosfat í blóði
- aukinn kreatínínasa

### **Algengar aukaverkanir**

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

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

*Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:*

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

### **Sjaldgæfar aukaverkanir**

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

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

*Niðurstöður úr prófum geta einnig leitt í ljós:*

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

### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir**

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

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

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

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

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt.

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

- eymsli og verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu

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

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

#### Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum

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

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

#### Tilkynning aukaverkana

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

## 5. Hvernig geyma á Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

#### *Þynnur*

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegri þynnu til varnar gegn raka og ljósi.

#### *Glas*

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka og ljósi.

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 2 mánuðir.

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inniheldur

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



### Lýsing á útliti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. og pakkningastærðir

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

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

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

### Markaðsleyfishafi:

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

### Framleiðandi:

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

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

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

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### Danmark

KRKA Sverige AB

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

#### Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

#### Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### Norge

KRKA Sverige AB

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

#### Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

#### Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

#### France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

#### Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

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

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