

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin (emtricitabinum) og 245 mg tenofovirdisoproxil (tenofovirum disoproxilum) (svarende til 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinat eller 136 mg tenofovir).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 80 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukken tablet (tablet).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmovertrukne tabletter er blå, ovale, bikonvekse tabletter, der måler 20 mm × 10 mm.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er indiceret i antiretroviral kombinationsbehandling af hiv1-inficerede voksne (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

#### Dosering

*Voksne:* En tablet en gang dagligt.

Der findes separate præparater med emtricitabin og tenofovirdisoproxil til behandling af hiv 1-infektion, hvis det bliver nødvendigt at seponere eller ændre dosen af ét af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s indholdsstoffer. Se produktresuméerne til disse lægemidler.

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i 12 timer efter tidspunktet, hvor dosen normalt skulle tages, skal patienten tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte i henhold til den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal den glemte dosis ikke tages, men den normale doseringsplan genoptages.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., må patienten ikke tage en ny dosis.

## Særlige populationer

*Ældre:* Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion:* Emtricitabin og tenofovir udskilles via nyrerne, og eksponeringen for emtricitabin og tenofovir øges hos personer med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør kun bruges hos personer med kreatininclearance (CrCl) <80 mL/min, hvis de potentielle fordele anses for at opveje de potentielle risici. Se Tabel 1.

**Tabel 1: Doseringsanbefalinger hos personer med nedsat nyrefunktion**

	<b>Behandling af hiv 1-infektion</b>
Let nedsat nyrefunktion (CrCl 50-80 L/min)	Begrænsede data fra kliniske studier understøtter dosering af emtricitabin/tenofovirdisoproxilén gang dagligt (se pkt. 4.4).
Moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-49 L/min)	Ud fra modellering af farmakokinetiske data for enkeltdosis af emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos ikke-hiv-inficerede forsøgspersoner med varierende grader af nedsat nyrefunktion anbefales det at administrere Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hver 48. time (se pkt. 4.4).
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 L/min) og hæmodialysepatienter	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. anbefales ikke, fordi der ikke kan opnås passende dosisreduktioner med kombinationstabletten.

*Nedsat leverfunktion:* Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population:* Emtricitabin/tenofovirdisoproxils sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

## Administration

Oral administration. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal helst tages sammen med mad.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletter kan indgives umiddelbart efter, at tabletten er opløst i cirka 100 mL vand, appelsinjuice eller druesaft.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

*Overførsel af hiv:* Selv om det er vist, at effektiv virussuppression med antiretroviral behandling reducerer risikoen for seksuel overførsel væsentligt, kan det ikke udelukkes, at der er en resterende risiko. Træf de nødvendige forholdsregler for at forhindre overførsel af hiv i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

#### Patienter med hiv 1, som indeholder mutationer

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør undgås hos tidligere antiretroviral-erfarne patienter med hiv 1, som har K65R-mutationen (se pkt. 5.1).

### Patienter med hepatitis B- eller C-virusinfektion

Hiv-1 inficerede patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral behandling har øget risiko for alvorlige og potentielt dødelige hepatiske bivirkninger. Læger skal henholde sig til gældende retningslinjer for hiv-behandling ved håndtering af hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatitis B-virus (HBV) eller hepatitis C-virus (HCV).

I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C henvises også til de relevante produktresuméer for disse lægemidler. Se også under *Brug med ledipasvir og sofosbuvir* nedenfor.

Tenofovir (disoproxil) er indiceret til behandling af HBV, og emtricitabin har udvist aktivitet over for HBV i farmakodynamiske studier, men emtricitabin/tenofovirdisoproxil sikkerhed og virkning er ikke blevet specifikt fastslået hos patienter med kronisk HBV-infektion.

Seponering af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hos patienter, der er inficeret med HBV, kan være forbundet med svær, akut forværring af hepatitis. Patienter, som er inficeret med HBV, og som seponerer Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., bør monitoreres nøje med både klinisk og laboratoriemæssig opfølgning i flere måneder, efter at behandlingen er stoppet. Hvis det er relevant, kan genoptagelse af hepatitis B-behandling være berettiget. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose, frarådes seponering, da forværring af hepatitis efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

### Leversygdom

Emtricitabin/tenofovirdisoproxils sikkerhed og virkning er ikke blevet fastslået hos patienter med signifikante underliggende leversygdomme. Farmakokinetikken af tenofovir er blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og dosisjustering er ikke nødvendig. Farmakokinetikken af emtricitabin er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. På grund af minimal hepatisk metabolisme og den renale eliminationsvej for emtricitabin er det usandsynligt, at dosisjustering af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hiv-1 inficerede patienter med eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, har en øget hyppighed af leverfunktionsabnormiteter under antiretroviral kombinationsbehandling (CART) og bør monitoreres i henhold til gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos sådanne patienter, skal det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen.

### Indvirkning på nyrene

Emtricitabin og tenofovir udskilles renalt ved en kombination af glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekretion. Nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) er blevet rapporteret ved brug af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Inden påbegyndelse af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. til behandling af hiv-1 infektion anbefales det at beregne kreatininclearance hos alle personer.

Hos personer uden risikofaktorer for nyresygdom anbefales det, at nyrefunktionen (kreatininclearance og serumfosfat) monitoreres efter 2-4 ugers behandling, efter 3 måneder og derefter hver 3-6 måned.

Hos personer med risikofaktorer for nyresygdom skal nyrefunktionen monitoreres hyppigere.

Se også under Samtidig administration af andre lægemidler nedenfor.

Hvis serumphosphat er < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L), eller kreatininclearance er reduceret til < 50 L/min hos patienter, der får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., bør nyrefunktionen revurderes inden for en uge, herunder måling af blodglucose, blodkalium og uringlucose (se pkt. 4.8,

proksimal tubulopati). Det bør overvejes at afbryde behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hos patienter, hvor kreatininclearance falder til < 50 L/min eller serumphosphat til < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i tilfælde af progredierende fald i nyrefunktionen, når ingen anden årsag er blevet identificeret.

Emtricitabin/tenofovirdisoproxils renale sikkerhed er kun blevet undersøgt i meget begrænset omfang hos hiv 1-inficerede patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 L/min). Det anbefales at justere doseringsintervallet hos hiv 1-inficerede patienter med kreatininclearance 30–49 L/min (se pkt. 4.2). Begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at det forlængede doseringsinterval ikke er optimalt og kunne resultere i øget toksicitet og muligvis utilstrækkeligt respons. I et lille klinisk studie havde en undergruppe af patienter med kreatininclearance mellem 50 og 60 L/min, som fik tenofovirdisoproxil i kombination med emtricitabin en gang i døgnet, 2–4 gange højere eksponering for tenofovir og forværring af nyrefunktionen (se pkt. 5.2). Det er derfor nødvendigt nøje at vurdere fordele og risici, når Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. anvendes til patienter med kreatininclearance < 60 L/min, og nyrefunktionen bør monitoreres omhyggeligt. Det kliniske respons på behandlingen bør endvidere monitoreres nøje hos patienter, der får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. med et forlænget doseringsinterval. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 L/min) og hos patienter, som skal have hæmodialyse, da de nødvendige dosisreduktioner ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Effek på knogler

Knogleabnormiteter (der i sjældne tilfælde bidrager til frakturer) kan være forbundet med proksimal renal tubulopati (se pkt. 4.8). Hvis der er mistanke om knogleabnormiteter, bør der søges råd i relevant omfang.

I et 144-ugers kontrolleret klinisk studie, hvor tenofovirdisoproxil blev sammenlignet med stavudin i kombination med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive patienter, blev der observeret små fald i knoglemineraltætheden (*bone mineral density*, BMD) i hoften og i rygsøjlen i begge behandlingsgrupper. Fald i BMD i rygsøjlen og ændringer i knoglebiomarkører i forhold til baseline var signifikant større i gruppen med tenofovirdisoproxil efter 144 uger. Faldet i BMD i hoften var signifikant større i denne gruppe indtil 96 uger. Der var imidlertid ingen øget risiko for frakturer eller evidens for klinisk relevante knogleabnormiteter over 144 uger.

I andre studier (prospektive og tværgående) sås de mest udtalte fald i BMD hos patienter, som fik tenofovirdisoproxil som del af et regime, der indeholdt en boostet proteasehæmmer. Andre behandlingsregimer bør overvejes til patienter med osteoporose, som har en høj risiko for knoglebrud.

#### Vægt og metaboliske parametre

En stigning i vægt og i niveauet af blodlipider og blodglucose kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne ændringer kan delvist være knyttet til sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde evidens for en behandlingsrelateret effekt, mens der for vægtøgning ikke er nogen stærk evidens, som relaterer dette til en bestemt behandling. Med hensyn til monitorering af blodlipider og blodglucose henvises til relevante retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser bør behandles i henhold til klinisk praksis.

#### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent

forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

### Opportunistiske infektioner

Hiv 1-inficerede patienter, som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. eller anden antiretroviral behandling, kan fortsætte med at udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer som følge af hiv-infektion og bør derfor forblive under nøje klinisk observation af læger, som har erfaring med behandling af patienter med hiv-associerede sygdomme.

### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere *Body Mass Index* (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

### Samtidig administration af andre lægemidler

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (se pkt. 4.5). Hvis samtidig brug af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. og nefrotoksiske lægemidler ikke kan undgås, bør nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af multiple ikke-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) eller NSAID i høj dosis er rapporteret hos hiv 1-inficerede patienter, som blev behandlet med tenofovirdisoproxil og havde risikofaktorer for nedsat nyrefunktion. Hvis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. administreres samtidig med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres med passende intervaller.

Der er rapporteret en højere risiko for nedsat nyrefunktion hos hiv-1-inficerede patienter, der fik tenofovirdisoproxil i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet proteasehæmmer. Tæt monitorering af nyrefunktionen hos disse patienter (se pkt. 4.5) er nødvendig. Samtidig behandling med tenofovirdisoproxil og en boosted proteasehæmmer skal evalueres omhyggeligt hos hiv 1-inficerede patienter med renale risikofaktorer.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør ikke indgives sammen med andre lægemidler, som indeholder emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid eller andre cytidinanaloger, såsom lamivudin (se pkt. 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør ikke indgives sammen med

adefovirdipivoxil.

#### *Brug med ledipasvir og sofosbuvir*

Det er vist, at samtidig administration af tenofoviridisoproxil og ledipasvir/sofosbuvir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især når de anvendes sammen med et hiv-regime, der indeholder tenofoviridisoproxil og en farmakokinetisk forstærker (ritonavir eller cobicistat).

Sikkerheden af tenofoviridisoproxil ved administration sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forstærker er ikke klarlagt. De potentielle risici og fordele forbundet med samtidig administration bør overvejes, specielt hos patienter med øget risiko for renal dysfunktion. Patienter, der får ledipasvir/sofosbuvir sammen med tenofoviridisoproxil og en boostet hiv-proteasehæmmer, bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofoviridisoproxil.

#### *Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin:*

Samtidig administration anbefales ikke, da det resulterer i en stigning på 40-60% i den systemiske eksponering for didanosin, hvilket kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.5). I sjældne tilfælde er der rapporteret pancreatitis og laktatacidose, undertiden med dødelig udgang. Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet forbundet med et signifikant fald i CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, som øgede fosforyleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med et regime indeholdende tenofoviridisoproxil er blevet forbundet med rapporter om høj forekomst af virologisk svigt i flere testede kombinationer.

#### Tredobbelt nukleosidbehandling

Der har været rapporteret høj forekomst af virologisk svigt og fremkomst af resistens på et tidligt tidspunkt hos hiv 1-inficerede patienter, når tenofoviridisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir eller med lamivudin og didanosin som regime én gang dagligt. Der er en tæt strukturel lighed mellem lamivudin og emtricitabin og lighed i farmakokinetikken og farmakodynamikken mellem disse to stoffer. De samme problemer kan derfor muligvis optræde, hvis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. administreres sammen med en tredje nukleosidanalogue.

#### Ældre

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil er ikke blevet undersøgt hos personer over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at personer over 65 år har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. til ældre mennesker.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (*Lapp Lactase Deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder emtricitabin og tenofoviridisoproxil, kan interaktioner, som er identificeret med disse lægemidler individuelt, forekomme med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne. Emtricitabins og tenofovirs steady state-farmakokinetik blev ikke påvirket ved samtidig indgivelse af emtricitabin og tenofoviridisoproxil *versus* indgivelse af hvert lægemiddel alene.

*In vitro* og kliniske farmakokinetiske interaktionsstudier har vist et lavt potentiale for CYP450-medierede interaktioner, hvor emtricitabin og tenofoviridisoproxil er involveret sammen med andre lægemidler.

#### Samtidig brug anbefales ikke

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør ikke indgives samtidig med andre lægemidler, som indholder emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofovirafenamid eller andre cytidinanaloger, såsom lamivudin (se pkt. 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør ikke indgives samtidig med adefovirdipivoxil.

*Didanosin:* Samtidig indgivelse af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og Tabel 2).

*Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne:* Da emtricitabin og tenofovir primært udskilles gennem nyrerne, kan administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekretion (f.eks. cidofovir) øge serumkoncentrationerne af emtricitabin, tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler. Brug af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

#### Andre interaktioner

Interaktioner mellem emtricitabin/tenofovirdisoproxil eller dets individuelle komponent(er) og andre lægemidler ses i Tabel 2 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“, to gange dagligt som „b.i.d.“, og en gang dagligt som „q.d.“). 90% konfidensinterval er vist i parenteser, hvis det er muligt.

**Tabel 2: Interaktioner mellem de individuelle komponenter i emtricitabin/tenofovirdisoproxil og andre lægemidler**

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale lægemidler</b>		
<b>Proteasehæmmere</b>		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for bivirkninger af tenofovir, herunder renale lidelser. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Darunavir/ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for bivirkninger af tenofovir, herunder renale lidelser.



Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66)	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for bivirkninger af tenofovir, herunder renale lidelser. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
<b>NRTI'er</b>		
Didanosin/Tenofovirdisoproxil	Samtidig indgivelse af tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60% stigning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig indgivelse af tenofovirdisoproxil og didanosin (400 mg dagligt) er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der øger niveauet af fosforyleret (dvs. aktiv) didanosin. I forbindelse med en reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er der blevet rapporteret om en høj forekomst af manglende virologisk effekt af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.	Samtidig indgivelse af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Lamivudin/Tenofovirdisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% til ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 til ↓ 12) C <sub>min</sub> : IB  Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 til ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 til ↑ 108) C <sub>min</sub> : IB	Lamivudin og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. må ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Efavirenz/Tenofovirdisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 til ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 2) C <sub>min</sub> : IB  Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 til ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 til ↑ 22) C <sub>min</sub> : IB	Dosisjustering af efavirenz er ikke nødvendig.
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Hepatitis B-virus (HBV) antivirale midler</b>		
Adefovirdipivoxil/ Tenofovirdisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 til ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 0) C <sub>min</sub> : IB  Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 til ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 til ↑ 6) C <sub>min</sub> : IB	Adefovirdipivoxil og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. må ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.4).
<b>Antivirale midler mod hepatitis C-virus (HCV)</b>		

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 til ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 til ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 til ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 til ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 til ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 til ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 til ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 til ↑ 57)</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed med hyppig monitorering af nyrefunktionen, (se pkt. 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 til ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 til ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 48% (↑ 34 til ↑ 63)  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 til ↑ 59) C <sub>max</sub> : ↑ 64% (↑ 54 til ↑ 74) C <sub>min</sub> : ↑ 59% (↑ 49 til ↑ 70)	eller cobicistat) er ikke klarlagt.  Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Enofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
(200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 til ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 til ↑ 110)</p>	effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ribavirin/Tenofovirdisoproxil	<p>Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 to ↑ 32) C<sub>max</sub>: ↓ 5% (↓ 11 to ↑ 1)</p>	Dosisjustering af ribavirin er ikke nødvendig.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	C <sub>min</sub> : IB	
<b>Antivirale midler mod herpesvirus</b>		
Famciclovir/Emtricitabin	<p>Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 til ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 7% (↓ 22 til ↑ 11) C<sub>min</sub>: IB</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 11% (↓ 20 til ↑ 1) C<sub>min</sub>: IB</p>	Dosisjustering af famciclovir er ikke nødvendig.
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifampicin/Tenofovirdisoproxil	<p>Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 til ↓ 8) C<sub>max</sub>: ↓ 16% (↓ 22 til ↓ 10) C<sub>min</sub>: ↓ 15% (↓ 12 til ↓ 9)</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<b>ORALE KONTRACEPTIVA</b>		
Norgestimat/Ethinylestradiol/Tenofovirdisoproxil	<p>Norgestimat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 til ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↓ 5% (↓ 27 til ↑ 24) C<sub>min</sub>: IB</p> <p>Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 0) C<sub>max</sub>: ↓ 6% (↓ 13 til ↑ 0) C<sub>min</sub>: ↓ 2% (↓ 9 til ↑ 6)</p>	Dosisjustering af norgestimat/ethinylestradiol er ikke nødvendig.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Tacrolimus/Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin	<p>Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 til ↑ 11) C<sub>max</sub>: ↑ 3% (↓ 3 til ↑ 9) C<sub>min</sub>: IB</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 til ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 11% (↓ 17 til ↓ 5) C<sub>min</sub>: IB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 til ↑ 13) C<sub>max</sub>: ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 27) C<sub>min</sub>: IB</p>	Dosisjustering af tacrolimus er ikke nødvendig.
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>		
Methadon/Tenofovirdisoproxil	<p>Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 til ↑ 13) C<sub>max</sub>: ↑ 5% (↓ 3 til ↑ 14) C<sub>min</sub>: IB</p>	Dosisjustering af methadon er ikke nødvendig.

IB = ikke beregnet.

<sup>1</sup> Data genereret fra samtidig dosering af ledipasvir/sofosbuvir. Forskudt administration (12 timers

mellemrum) gav tilsvarende resultater.

<sup>2</sup> Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Data fra anvendelse af emtricitabin og tenofoviridisoproxil hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300-1.000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Dyreforsøg med emtricitabin og tenofoviridisoproxil indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. derfor overvejes under graviditet.

##### Amning

Emtricitabin og tenofovir udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af emtricitabin og tenofovir på det ammede barn. Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Krka d.d. bør derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbørn anbefales det generelt, at hiv-inficerede kvinder under ingen omstændigheder ammer deres børn.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af emtricitabin eller tenofoviridisoproxil på fertiliteten.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Personer i behandling bør dog underrettes om, at svimmelhed er blevet indberettet som en bivirkning både under behandling med emtricitabin og med tenofoviridisoproxil.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Resumé af sikkerhedsprofil

I en åben, randomiseret klinisk studie (GS-01-934, se pkt. 5.1) var de hyppigst indberettede bivirkninger, som blev anset for at have en mulig eller sandsynlig forbindelse til emtricitabin og/eller tenofoviridisoproxil, kvalme (12%) og diarré (7%). Emtricitabins og tenofoviridisoproxils sikkerhedsprofiler i denne studie svarede til de tidligere erfaringer med disse komponenter, når disse var blevet administreret sammen med andre antiretrovirale stoffer.

##### Resumé af bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, som blev anset for i det mindste at have en mulig forbindelse til behandlingen med indholdsstofferne tenofoviridisoproxil og emtricitabin fra kliniske studier og erfaringer hos hiv 1-inficerede patienter efter markedsføring er opført i Tabel 3, nedenfor, efter systemorganklasse og frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvens er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eller sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 3: Resumé af bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproxil og emtricitabin baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring**

Frekvens	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Blod og lymfesystem:</i>		

Almindelig:	neutropeni	
Ikke almindelig:	anæmi <sup>2</sup>	
<i>Immunsystemet:</i>		
Almindelig:	allergiske reaktioner	
<i>Metabolisme og ernæring:</i>		
Meget almindelig:		hypofosfatæmi <sup>1</sup>
Almindelig:	hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi	
Ikke almindelig:		hypokaliæmi <sup>1</sup>
Sjælden:		laktatacidose
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>		
Almindelig:	insomnia, unormale drømme	
<i>Nervesystemet:</i>		
Meget almindelig:	hovedpine	svimmelhed
Almindelig:	svimmelhed	hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>		
Meget almindelig:	diarré, kvalme	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	forhøjet amylase herunder forhøjet pancreasamylase, forhøjet serum-lipase, opkastning, abdominal smerter, dyspepsi	abdominal smerter, abdominal distension, flatulens
Ikke almindelig:		pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>		
Almindelig:	forhøjet serum-aspartat- aminotransferase (ASAT) og/eller forhøjet serum-alanin- aminotransferase (ALAT), hyperbilirubinæmi	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:		steatosis hepatis, hepatitis
<i>Hud og subkutane væv:</i>		
Meget almindelig:		udslæt
Almindelig:	vesikulobulløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (øget pigmentering) <sup>2</sup>	
Ikke almindelig:	angioødem <sup>3</sup>	
Sjælden:		angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>		
Meget almindelig:	forhøjet kreatinkinase	
Ikke almindelig:		rabdomyolyse <sup>1</sup> , muskelsvækkelse <sup>1</sup>
Sjælden:		osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) <sup>1,3</sup> , myopati <sup>1</sup>
<i>Nyrer og urinveje:</i>		
Ikke almindelig:		øget kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati, herunder Fanconis syndrom
Sjælden:		nyresvigt (akut og kronisk), akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) <sup>3</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>		
Meget almindelig:		asteni
Almindelig:	smerter, asteni	



<sup>1</sup> Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.

<sup>2</sup> Anæmi var almindelig og misfarvning af huden (øget pigmentering) var meget almindelig, når emtricitabin blev indgivet til pædiatriske patienter.

<sup>3</sup> Denne bivirkning, som blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier af emtricitabin hos voksne, eller i kliniske studier af emtricitabin hos pædiatriske hiv-patienter, eller i randomiserede, kontrollerede kliniske studier eller i programmet for forlænget adgang til tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorien blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for emtricitabin i randomiserede, kontrollerede kliniske studier (n = 1.563) eller tenofovirdisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n = 7.319).

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Nedsat nyrefunktion:* Da Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofovirdisoproxil. Hos nogle hiv 1-inficerede patienter returnerede kreatininclearance imidlertid ikke helt til baseline-niveauet, trods seponering af tenofovirdisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved baseline eller fremskreden hiv-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

*Interaktion med didanosin:* Samtidig indgivelse af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke, da det resulterer i en stigning i systemisk eksponering for didanosin på 40-60%, hvilket kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.5). Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale.

*Metaboliske parametre:* Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

*Immunreaktiveringssyndrom:* Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

*Osteonekrose:* Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2).

### Andre særlige populationer

*Personer med nedsat nyrefunktion:* Da tenofovirdisoproxil kan forårsage nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos alle personer med nedsat nyrefunktion, som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

*Patienter, som både er inficerede med hiv/HBV eller HCV:* I studie GS-01-934 lignede bivirkningsprofilen for emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos et begrænset antal hiv-inficerede patienter, der samtidig var inficeret med HBV (n=13) eller HCV (n=26), bivirkningsprofilen hos patienter, som kun er inficerede med hiv. Som det kunne forventes, forekom stigninger i ASAT og ALAT dog hyppigere hos denne patientpopulation end i den generelle hiv-inficerede population.

*Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling:* Hos HBV-inficerede patienter er der

forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

### **4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering skal personen monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8), og der skal gives understøttende standardbehandling efter behov.

Op til 30% af emtricitabindosen og cirka 10% af tenofovirdosen kan fjernes ved hæmodialyse. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR03

#### Virkningsmekanisme

Emtricitabin er en nukleosidanalogue af cytidin. Tenofovirdisoproxil omdannes *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat-(nukleotid)-analogue af adenosinmonophosphat. Både emtricitabin og tenofovir har aktivitet, som er specifik mod human immundefekt virus (hiv 1 og hiv 2) og hepatitis B-virus.

Emtricitabin og tenofovir fosforyleres af celleenzymet til at danne henholdsvis emtricitabintriphosphat og tenofovirdiphosphat. Studier *in vitro* har vist, at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyleres fuldstændigt, når de kombineres i celler. Emtricitabintriphosphat og tenofovirdiphosphat hæmmer kompetitivt hiv 1-revers transkriptase, hvilket resulterer i dna-kædeblokering.

Både emtricitabintriphosphat og tenofovirdiphosphat er svage hæmmere af mammalian dna-polymeraser, og der var intet tegn på toksicitet over for mitokondrier *in vitro* eller *in vivo*.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Synergistisk antiviral aktivitet sås med kombinationen af emtricitabin og tenofovir *in vitro*. Additive til synergistiske virkninger observeredes i kombinationsstudier med proteasehæmmere og med nukleosid- og non-nukleosid-analoguehæmmere af hiv-revers transkriptase.

#### Resistens

*In vitro*: Der er observeret resistens *in vitro* og hos nogle hiv-1-inficerede patienter på grund af udvikling af M184V/I-mutationen med emtricitabin eller K65R-mutationen med tenofovir. Emtricitabin-resistente virus med M184V/I-mutationen var krydsresistente over for lamivudin, men beholdt følsomhed over for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-mutationen kan desuden udsøges ved hjælp af abacavir eller didanosin og forårsager nedsat følsomhed over for disse stoffer samt lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovirdisoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-behandlede patienter med hiv 1 med stammer, som har K65R-mutationer. Desuden er en K70E-substitution i hiv 1-revers transkriptase blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for abacavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir på lavt niveau. Hiv 1, der eksprimerede 3 eller flere thymidin-analog-forbundne mutationer (TAMs), som omfattede enten M41L- eller L210W-revers transkriptasemutation, udviste reduceret følsomhed over for tenofovirdisoproxil.

*In vivo – behandling af hiv:* I et åbent, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934) med antiretroviral-naive patienter blev der foretaget genotypebestemmelser på plasma-hiv 1-isolater fra alle patienter med bekræftet hiv-rna > 400 kopier/mL ved uge 48, 96 eller 144 eller på tidspunktet for tidlig seponering af forsøgsmedicinen. Fra uge 144:

- M184V/I-mutationen udviklede sig hos 2/19 (10,5%) af de isolater, der blev analyseret fra patienter i emtricitabin/tenofoviridisoproxil/efavirenz-gruppen og hos 10/29 (34,5%) af de isolater, der blev analyseret fra lamivudin/zidovudin/efavirenz-gruppen (p-værdi < 0,05 Fisher's Exact test, her sammenligning af alle patienterne fra henholdsvis emtricitabin+tenofoviridisoproxil-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen).
- Ingen analyseret virus indeholdt K65R- eller K70E-mutationen.
- Genotyperesistens over for efavirenz, især K103N-mutationen, udviklede sig i virus fra 13/19 (68%) af patienterne i emtricitabin/tenofoviridisoproxil/efavirenz-gruppen og i virus fra 21/29 (72%) af patienterne i sammenligningsgruppen.

#### Kliniske data

I en åben, randomiseret, klinisk studier (GS-01-934) fik antiretroviral-naive patienter inficeret med hiv-1 et regime med enten emtricitabin, tenofoviridisoproxil og efavirenz en gang daglig (n=255) eller en kombinationsformulering med lamivudin og zidovudin administreret to gange daglig og efavirenz en gang daglig (n=254). Patienterne i emtricitabin- og tenofoviridisoproxil-gruppen fik emtricitabin/tenofoviridisoproxil og efavirenz fra uge 96 til uge 144. Ved baseline havde de randomiserede grupper nogenlunde samme mediane plasma hiv 1-rna (5,02 og 5,00 log<sub>10</sub> kopier/mL) og CD4-tal (233 og 241 celler/mm<sup>3</sup>). De primære virkningsendepunkter i dette studiet var at opnå og vedligeholde bekræftede hiv 1-rna-koncentrationer < 400 kopier/mL i 48 uger. Sekundære virkningsanalyser i løbet af de 144 uger omfattede andelen af patienter med hiv 1-rna-koncentrationer < 400 eller < 50 kopier/mL og en ændring i CD4-celletallet fra baseline.

En sammenligning af de primære endepunkter-data fra uge 48 viste, at kombinationen af emtricitabin, tenofoviridisoproxil og efavirenz gav bedre antiviral virkning end kombinationsformuleringen med lamivudin og zidovudin og efavirenz. Dette vises i Tabel 4. De sekundære endepunkter-data fra uge 144 vises også i Tabel 4.

**Tabel 4: 48- og 144-ugers data vedrørende virkning fra studie GS-01-934, hvor emtricitabin, tenofoviridisoproxil og efavirenz blev administreret til antiretroviral-naive patienter med hiv 1.**

	<b>GS-01-934 Behandling i 48 uger</b>		<b>GS-01-934 Behandling i 144 uger</b>	
	Emtricitabin+ Tenofoviridisopr oxil+efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efaviren z	Emtricitabin+ tenofoviridisoprox il+efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+efav irenz
Hiv 1-rna < 400 kopier/mL (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-værdi	0,002**		0,004**	
% forskel (95%CI)	11% (4% til 19%)		13% (4% til 22%)	
Hiv 1-rna < 50 kopier /mL (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-værdi	0,021**		0,082**	
% forskel (95%CI)	9% (2% til 17%)		8% (-1% til 17%)	
Middel ændring fra baseline i CD4-celletal (celler/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271

	<b>GS-01-934 Behandling i 48 uger</b>	<b>GS-01-934 Behandling i 144 uger</b>
p-værdi	0,002 <sup>a</sup>	0,089 <sup>a</sup>
Forskel (95%CI)	32 (9 til 55)	41 (4 til 79)

\* Patienter, som fik emtricitabin, tenofoviridisoproxil og efavirenz, fik emtricitabin/tenofoviridisoproxil plus efavirenz fra uge 96 til 144.

\*\* p-værdien baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-testen stratificeret til CD4-celletal ved baseline  
TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (tiden til tab af virologisk respons)

a: Van Elteren-test

I et randomiseret, klinisk studie (M02-418) blev 190 antiretroviral-naive voksne behandlet en gang daglig med emtricitabin og tenofoviridisoproxil i kombination med lopinavir/ritonavir indgivet en eller to gange daglig. I uge 48 af behandlingen udviste 70% og 64% af patienterne hiv-1-rna < 50 kopier/mL med henholdsvis en og to gange daglig behandling med lopinavir/ritonavir. Middelændringerne i CD4-celletallet fra baseline var henholdsvis +185 celler/mm<sup>3</sup> og +196 celler/mm<sup>3</sup>.

Begrænset klinisk erfaring med patienter, som samtidig er inficeret med hiv og HBV, tyder på, at behandling med emtricitabin eller tenofoviridisoproxil i antiretroviral kombinationsbehandling for at kontrollere hiv-infektionen giver en reduktion af HBV-dna (henholdsvis 3 log<sub>10</sub> reduktion eller 4 til 5 log<sub>10</sub> reduktion) (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med emtricitabin/tenofoviridisoproxil i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hiv 1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Bioækvivalensen mellem én emtricitabin/tenofoviridisoproxil filmovertrukken tablet og en emtricitabin 200 mg hård kapsel og en tenofoviridisoproxil 245 mg filmovertrukken tablet blev fastlagt efter indgivelse af en enkelt dosis hos fastende, sunde personer. Efter oral indgivelse af emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos sunde personer absorberes emtricitabin og tenofoviridisoproxil hurtigt, og tenofoviridisoproxil omdannes til tenofovir. Maksimale koncentrationer af emtricitabin og tenofovir ses i serum inden for 0,5 til 3,0 timer efter indgivelse i fastende tilstand. Indgivelse af emtricitabin/tenofoviridisoproxil sammen med mad gav en forsinkelse på cirka tre kvarter i forhold til opnåelse af maksimale tenofovirkoncentration og en forøgelse i tenofovirs AUC og C<sub>max</sub> med henholdsvis ca. 35% og 15%, når det blev indgivet sammen med et let måltid eller et måltid med højt fedtindhold, sammenlignet med indgivelse i fastende tilstand. For at optimere tenofovirs absorption anbefales det, at Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. helst tages sammen med mad.

### Fordeling

Efter intravenøs indgivelse blev emtricitabins og tenofovirs fordelingsvolumen vurderet til at være henholdsvis 1,4 L/kg og 800 mL/kg. Efter peroral indgivelse af emtricitabin eller tenofoviridisoproxil fordeles emtricitabin og tenofovir i stort omfang i hele legemet. Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 4% og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,02-200 µg/mL. Tenofovirs proteinbinding *in vitro* til plasma- eller serumproteiner var mindre end henholdsvis 0,7 og 7,2% i tenofovirkoncentrationsområdet på 0,01 til 25 µg/mL.

### Biotransformation

Emtricitabins metabolisme er begrænset. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolandelen til at danne 3'-sulfoxid-diastereomere (ca. 9% af dosen) og forbindelse med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (ca. 4% af dosen). *In vitro*-studier har afgjort, at hverken

tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Hverken emtricitabin eller tenofovir hæmmede *in vitro* lægemiddelmetaboliseringen medieret af en hvilken som helst af de CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformationen. Endvidere hæmmede emtricitabin ikke uridin-5'-diphosphoglucuronyl-transferase, det enzym, som er ansvarlig for glukuronidering.

#### Elimination

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrerne med komplet genfindning af dosis opnået i urinen (ca. 86%) og fæces (ca. 14%). 13% af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 mL/min. Efter peroral indgivelse er emtricitabins eliminationshalveringstid ca. 10 timer.

Tenofovir udskilles primært af nyrerne både ved filtration og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80% af dosen udskilles uændret i urinen efter intravenøs indgivelse. Tenofovirs tilsyneladende clearance var i gennemsnit ca. 307 mL/min. Renal clearance er beregnet til at være ca. 210 mL/min, hvilket er over den glomerulære filtrationshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af tenofovirs elimination. Efter peroral indgivelse er tenofovirs eliminationshalveringstid ca. 12 til 18 timer.

#### Ældre

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier med emtricitabin eller tenofovir hos ældre (over 65 år).

#### Køn

Emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik er ens hos mænd og kvinder.

#### Etnisk oprindelse

Der er ikke blevet identificeret klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle på grund af etnicitet for emtricitabin. Tenofovirs farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos forskellige etniske grupper.

#### Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos børn og unge (under 18 år). *Steady state* farmakokinetik af tenofovir blev evalueret hos 8 hiv 1-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kropsvægt  $\geq 35$  kg og hos 23 hiv 1-inficerede børn i alderen 2 til < 12 år. Den tenofovireksponering, som blev opnået hos disse pædiatriske patienter, som fik tenofovirdisoproxil 245 mg eller 6,5 mg/kg kropsvægt tenofovirdisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg oralt dagligt, svarede til eksponeringen hos voksne, der fik 245 mg tenofovirdisoproxil en gang dagligt. Der er ikke udført farmakokinetiske studier med tenofovirdisoproxil hos børn under 2 år. Generelt er emtricitabins farmakokinetik hos spædbørn, børn og unge (fra 4 måneder til 18 år) som hos voksne.

#### Nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data for emtricitabin og tenofovir efter samtidig indgivelse i form af separate præparater eller i form af emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos patienter med nedsat nyrefunktion. Farmakokinetiske parametre blev hovedsageligt bestemt efter indgivelse af enkelte doser 200 mg emtricitabin eller 245 mg tenofovirdisoproxil til ikke-hiv-inficerede forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion. Graden af nedsat nyrefunktion blev defineret i henhold til kreatininclearance (CrCl) ved baselinie (normal nyrefunktion med CrCl  $> 80$  mL/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50–79 mL/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30–49 mL/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10–29 mL/min). Den gennemsnitlige (% variationskoefficient) emtricitabineksponering steg fra 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{t/mL}$  hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion til 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{t/mL}$ , 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{t/mL}$  og 34 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{t/mL}$  hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Den gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovireksponering steg fra 2.185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{t/mL}$  hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion til 3.064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{t/mL}$ , 6.009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{t/mL}$  og 15.985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{t/mL}$  hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat

nyrefunktion.

Det øgede dosisinterval for emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos hiv 1-inficerede patienter med moderat nedsat nyrefunktion forventes at resultere i højere peak-plasmakoncentrationer og lavere  $C_{min}$ -niveauer sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Hos forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadiet (End Stage Renal Disease, ESRD), som havde behov for hæmodialyse, steg lægemiddelkoncentrationen betragteligt imellem dialyserne over et tidsrum på 72 timer til 53 (19%)  $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$  og tenofovirs koncentration steg over et tidsrum på 48 timer til 42.857 (29%)  $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$ .

En lille klinisk studie blev udført for at vurdere sikkerhed, antiviral aktivitet og farmakokinetik for tenofoviridisoproxil i kombination med emtricitabin hos hiv-inficerede patienter med nedsat nyrefunktion. En undergruppe af patienterne med baseline-kreatininclearance mellem 50 og 60 mL/min, som fik én daglig dosis, havde en 2-4 gange højere eksponering for tenofovir og desuden forværring af nyrefunktionen.

#### Nedsat leverfunktion

Emtricitabin/tenofoviridisoproxils farmakokinetik er ikke undersøgt hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion.

Emtricitabins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos ikke-HBV-inficerede patienter med forskellige grader af leverinsufficiens. Generelt lignede emtricitabins farmakokinetik hos HBV-inficerede patienter den hos raske forsøgspersoner og hos hiv-inficerede patienter.

En enkelt dosis af 245 mg tenofoviridisoproxil blev indgivet til ikke-hiv-inficerede forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring i tenofovirs farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. Tenofovirs gennemsnitlige (% variationskoefficient)  $C_{max}$ - og  $\text{AUC}_{0-\infty}$ -værdier var henholdsvis 223 (34,8%)  $\text{ng}/\text{mL}$  og 2.050 (50,8%)  $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$  hos forsøgspersoner med normal leverfunktion sammenlignet med 289 (46,0%)  $\text{ng}/\text{mL}$  og 2.310 (43,5%)  $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$  hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og 305 (24,8%)  $\text{ng}/\text{mL}$  og 2.740 (44,0%)  $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$  hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

*Emtricitabin:* Prækliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

*Tenofoviridisoproxil:* Prækliniske studier af sikkerhedsfarmakologi for tenofoviridisoproxil viser ingen speciel risiko for mennesker. Resultater fra studier af toksicitet efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk anvendelse omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-phosphatkoncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer  $\geq 5$  gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering ( $\geq 40$  gange eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af fosfat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

Studier af genotoksicitet viste positive resultater i *in vitro*-muselymfomanalysen, uklare resultater for en af de stammer, der blev anvendt i Ames-testen, og svagt positive resultater i UDS-testen i primære rottehepatocytter. Resultaterne var imidlertid negative i en *in vivo*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

Orale karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste kun en lav forekomst af duodenaltumorer ved en ekstremt høj dosis givet til mus. Disse tumorer har sandsynligvis ingen relevans for mennesker. Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofoviridisoproxil reducerede imidlertid

afkommets levedygtighed og vægt i et peri- og postnatalt toksicitetsstudie ved doser, der var toksiske for moderen.

*Kombination af emtricitabin og tenofoviridisoproxil:* I studier af en måneds varighed eller derunder af genotoksicitet og af toksicitet efter gentagne doser med en kombination af disse to indholdsstoffer blev der ikke fundet nogen forværring af toksikologiske virkninger, sammenlignet med studier med de separate indholdsstoffer.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### *Tabletter*

Stivelse, pregelatineret  
Croscarmellosematrik  
Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumstearylfumarat  
Stearinsyre

#### *Overtræk*

Hypromellose 5 cP  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Indigocarmin aluminiumpigment (E132)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

Holdbarhed efter første åbning af tabletbeholderen: 1 måned

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

#### *Blistere*

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.  
Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt og lys.

#### *HDPE tabletbeholderen*

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.  
Hold tabletbeholderen tæt lukket for at beskytte mod fugt og lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### *Blistere*

OPA/Alu/PE+DES/ - Aluminium blistere.  
Pakningsstørrelser: 28 og 84 fillovertrukne tabletter.

#### *HDPE tabletbeholderen*

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med lukke af polypropylen med et integreret silicagel-tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 30 filmovertrukne tabletter (1x30) og 90 filmovertrukne tabletter (3x30).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

#### *Blistere*

28 filmovertrukne tabletter: EU/1/17/1182/001

84 filmovertrukne tabletter: EU/1/17/1182/003

#### *Tabletbeholderen*

30 filmovertrukne tabletter: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmovertrukne tabletter: EU/1/17/1182/004

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. april 2017

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På den trykte indlægsseddel for lægemidlet skal der anføres navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimerende foranstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som forventes at ordinere/anvende Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hos voksne patienter, er forsynet med en

undervisningspakke for læger, der indeholder produktresuméet og en passende undervisningsbrochure som beskrevet nedenfor:

- Undervisningsbrochure om hiv og nyrefunktion

Undervisningsbrochuren om hiv og nyrefunktion skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- At der er en øget risiko for nyresygdom hos hiv-inficerede patienter i forbindelse med præparater som Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., der indeholder tenofovirdisoproxil
- At Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kun bør anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, hvis det vurderes, at de potentielle fordele opvejer de potentielle risici
- At det bør undgås at anvende Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. samtidig med eller efter nylig brug af nefrotoksiske lægemidler. Hvis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. anvendes sammen med nefrotoksiske lægemidler, skal nyrefunktionen monitoreres omhyggeligt i overensstemmelse med den anbefalede tidsplan
- At patientens nyrefunktion skal vurderes, før Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -behandlingen påbegyndes (baseline-nyrefunktion)
- Vigtigheden af regelmæssig monitorering af nyrefunktionen under Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -behandlingen
- Anbefalet tidsplan for monitorering af nyrefunktionen under hensyntagen til forekomst eller manglende forekomst af yderligere risikofaktorer for nedsat nyrefunktion
- Vejledning i brug af lineal med skalaer til beregning af kreatininclearance

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON/ for blistere og tabletbholderen****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (svarende til 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinat eller 136 mg tenofovir).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

*for blistere:*

28 filmovertrukne tabletter

84 filmovertrukne tabletter

*for tabletbholderen:*

30 filmovertrukne tabletter

90 (3 tabletbholdere med 30) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

*for tabletbeholderen*

Holdbarhed efter første åbning af tabletbeholderen: 1 måned.

Dato for åbning: \_\_\_\_\_

## **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

*for blistere:*

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt og lys.

*for tabletbeholderen:*

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt og lys.

## **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

## **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

*For blistere:*

28 filmovertrukne tabletter: EU/1/17/1182/001

84 filmovertrukne tabletter: EU/1/17/1182/003

*For tabletbeholderen:*

30 filmovertrukne tabletter: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) filmovertrukne tabletter: EU/1/17/1182/004

## **13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

## **14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

## **15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

## **16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC:

SN:

NN:



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTERE (OPA/Alu/PE+DES–Alu FOLIE)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmovertukne tabletter

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL TABLETBEHOLDEREN**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (svarende til 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinat eller 136 mg tenofovir).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactosemonohydrat.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Holdbarhed efter første åbning af tabletbeholderen: 1 måned.

Dato for åbning: \_\_\_\_\_

<b>9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER</b>
--

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.  
Hold tabletholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt og lys.

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Lot:

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum)

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage dette lægemiddel da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Sådan skal De tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder to aktive stoffer, *emtricitabin* og *tenofovirdisoproxil*.** Begge disse aktive stoffer er *antiretroviral* medicin, som anvendes til behandling af hiv-infektion. Emtricitabin hører til en gruppe lægemidler, der kaldes *nukleosid-revers transkriptase-hæmmere*, og tenofovir hører til en gruppe, der kaldes *nukleotid-revers transkriptase-hæmmere*. De kaldes dog begge generelt for NRTI'er, og de virker ved at gribe ind i den normale måde, som et enzym (revers transkriptase) arbejder på, og som er nødvendigt for at virus kan reproducere sig selv.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bruges til at behandle infektion forårsaget af humant immundefekt virus 1 (hiv 1-infektion)** hos voksne på 18 år og derover.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal altid anvendes sammen med anden medicin til behandling af hiv-infektion.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan administreres i stedet for emtricitabin og tenofovirdisoproxil anvendt hver for sig med samme doser.

**Personer, der er hiv-positive, kan stadig overføre hiv**, når De tager denne medicin, selvom risikoen sænkes ved effektiv antiretroviral behandling. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer.

**Denne medicin helbreder ikke hiv-infektion.** De kan stadig få infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektion, mens De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

#### 2. Det skal De vide, før De begynder at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

**Tag ikke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., hvis De er allergisk over for emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproxilsuccinat, eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).**

→ Hvis dette gælder for Dem, skal De omgående fortælle Deres læge det.

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Mens De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. for at behandle hiv:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan have indvirkning på Deres nyrer.** Før og under behandlingen kan Deres læge bestille blodprøver for at kontrollere nyrefunktionen. Fortæl Deres læge, hvis De har haft en nyresygdom, eller hvis en test har vist, at De har problemer med nyrerne. Hvis De har nyreproblemer, vil Deres læge muligvis råde Dem til at holde op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., eller, hvis De er inficeret med hiv, til at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mindre hyppigt. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. anbefales ikke, hvis De lider af svære nyresygdomme eller er i dialyse.

Knogleproblemer (giver somme tider anledning til brud) kan også forekomme på grund af skader på tubulære celler i nyrerne (se punkt 4, *Bivirkninger*).

- **Tal med Deres læge, hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter, som er inficeret med hiv og har leversygdom (inklusive kronisk hepatitis B eller C), og som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis De har hepatitis B eller C, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem.
- **Kend Deres status for hepatitis B virus (HBV)-infektion** inden De begynder at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Hvis De har hepatitis B, er der en alvorlig risiko for at få leverproblemer, når De holder op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., uanset om De også har hiv. Det er vigtigt, at De ikke holder op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. uden først at tale med Deres læge. Se punkt 3, *”Hvis De holder op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.”*.
- **Tal med Deres læge, hvis De er over 65 år.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år.
- **Tal med Deres læge, hvis De ikke kan tåle lactose** (se ”Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder lactose” senere i dette afsnit).

### Børn og unge

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

### Brug af anden medicin sammen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

**Tag ikke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.,** hvis De allerede tager anden medicin som indeholder indholdsstofferne i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin og tenofovir-disoproxil) eller antiviral medicin, som indeholder tenofovir-alafenamid, lamivudin eller adefovir-dipivoxil.

**Indtagelse af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. samtidig med andre lægemidler, som kan skade Deres nyrer:** Det er specielt vigtigt at fortælle Deres læge, hvis De tager nogen af disse lægemidler, herunder

- aminoglykosider (mod bakterie-infektion)
- amphotericin B (mod svampeinfektion)
- foscarnet (mod virusinfektion)
- ganciclovir (mod virusinfektion)
- pentamidin (mod infektioner)
- vancomycin (mod bakterie-infektion)
- interleukin-2 (til behandling af kræft)
- cidofovir (mod virusinfektion)

- non-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter)

Hvis De tager et andet lægemiddel til behandling af hiv-infektion, som kaldes en proteasehæmmer, vil Deres læge muligvis bestille blodprøver for at overvåge nyrefunktionen nøje.

**Det er også vigtigt at fortælle det til lægen**, hvis De tager ledipasvir/sofosbuvir til behandling af hepatitis C-infektion.

**Indtagelse af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med medicin som indeholder didanosin (til behandling af hiv-infektion):** Hvis De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bygspejtkirtlen og laktacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider kan være dødelige, når medicin, der indeholder tenofovirdisoproxil og didanosin, blev indtaget samtidigt. Deres læge vil nøje tage stilling til om, det er nødvendigt at behandle Dem med kombinationer af tenofovir og didanosin.

→ **Fortæl Deres læge**, hvis De tager nogen af disse lægemidler. Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

### **Brug af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med mad og drikke**

- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal så vidt muligt tages sammen med mad.

### **Graviditet og amning**

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

- Selvom der foreligger begrænsede kliniske data om brug af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hos gravide, anvendes Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. normalt ikke, medmindre det er absolut nødvendigt.
- Hvis De er en kvinde, som kunne blive gravid under behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., skal De anvende en sikker præventionsmetode for at undgå at blive gravid.
- Hvis De bliver gravid eller planlægger at blive gravid, skal De kontakte Deres læge for at drøfte de potentielle fordele og risici, som behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indebærer for Dem og Deres barn.

Hvis De har taget Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. under Deres graviditet, kan Deres læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

- **De må ikke amme, mens De er i behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**, fordi de aktive stoffer i denne medicin udskilles i mælken hos mennesker.
- Hvis De er en kvinde med hiv, anbefales det, at De ikke ammer for at undgå at overføre virus til barnet via mælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan forårsage svimmelhed. **Kør ikke bil** eller motorcykel og lad være med at cykle og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De bliver svimmel, når De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder lactose**

Hvis De har fået at vide, at De ikke tåler andre sukkerarter, skal De tale med Deres læge, før De tager denne medicin.

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder natrium**

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige "natriumfri".

**3. Sådan skal De tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- **Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning.** Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

**Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er:**

- **Voksne:** En tablet om dagen. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal så vidt muligt tages sammen med mad.

Hvis De har problemer med at synke, kan De knuse tabletten med spidsen af en ske og opløse den i ca. 100 mL (et halvt glas) vand, appelsinjuice eller druesaft. Drik det omgående.

- **Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet.** For at sikre, at medicinen er fuldt ud effektiv, og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis medmindre De har fået besked på det af Deres læge.
- Deres læge ordinere Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Se indlægssedlerne for de andre antiretrovirale midler for vejledning i, hvordan disse lægemidler skal tages.

Spørg Deres læge, hvis De vil vide mere om, hvordan De undgår at få hiv eller forhindrer spredning af hiv til andre mennesker.

**Hvis De har taget for mange Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Hvis De ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., skal De kontakte lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad De har taget.

**Hvis De glemmer at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Det er vigtigt, at De husker at tage alle doser Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

- **Hvis De kommer i tanke om en glemt dosis inden for 12 timer** efter det tidspunkt, hvor De normalt tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., er det bedst, at De tager tabletten med mad så hurtigt som muligt. Tag derefter den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- **Hvis De kommer i tanke om en glemt dosis 12 timer eller mere efter** det tidspunkt, hvor De normalt tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis, helst med mad, på det sædvanlige tidspunkt.

**Hvis De kaster op mindre end en time efter, De har taget Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.,** skal De tage en ny tablet. De behøver ikke tage en ny tablet, hvis De kastede op mere end en time efter, De tog Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tabletten.

**Hvis De holder op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**



- Hvis De stopper med at tage tabletterne kan det nedsætte effektiviteten af den behandling mod hiv, som Deres læge anbefaler.

→ **Hold ikke op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. uden først at have talt med Deres læge.**

- **Hvis De har hepatitis B**, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. uden først at konsultere Deres læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre forværring af Deres hepatitis, hvilket kan være livstruende.

→ Hvis De lægger mærke til nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal De omgående oplyse Deres læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### Alvorlige bivirkninger:

- **Laktatacidose** (for meget mælkesyre i blodet) er en sjælden bivirkning, som kan være livstruende. Laktatacidose forekommer oftere hos kvinder, især hvis de er overvægtige, og hos personer med leversygdom. Følgende kan være tegn på laktatacidose:
  - dyb, hurtig vejrtrækning
  - døsighed
  - kvalme, opkastning
  - mavesmerter

→ **Hvis De tror, De har laktatacidose, skal De straks søge læge.**

- **Tegn på inflammation (en betændelseslignende reaktion) eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (AIDS) og tidligere tilfælde af opportunistiske infektioner (infektioner, der optræder hos mennesker med et svagt immunforsvar), kan der forekomme tegn og symptomer på inflammation fra tidligere infektioner kort efter, at behandlingen for hiv er startet. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, så kroppen kan bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer.
- **Autoimmune sygdomme** (når immunsystemet angriber sunde væv i kroppen), kan også opstå, efter at De begynder at tage medicin for at behandle hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart. Hold øje med symptomer på infektion eller andre symptomer såsom:
  - muskelsvaghed
  - svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen
  - hjertebanken, rysten (tremor) eller hyperaktivitet

→ **Hvis De ser disse eller andre symptomer på inflammation eller infektion, skal De straks søge læge.**

##### Bivirkninger:

### **Meget almindelige bivirkninger**

*(kan opstå hos flere end 1 ud af 10 personer)*

- diarré, opkastning, kvalme
- svimmelhed, hovedpine
- udslæt
- svaghedsfølelse

*Prøver kan også vise:*

- nedsat indhold af i fosfat i blodet
- forhøjet kreatinkinase

### **Almindelige bivirkninger**

*(kan opstå hos op til 1 ud af 10 personer)*

- smerter, mavesmerter
- søvnløshed, unormale drømme
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider, oppustethed, afgang af tarmluft (flatulens)
- udslæt (inklusive røde pletter eller skjolder, undertiden med blærer eller hævelse af huden), som kan være allergiske reaktioner, kløe, ændringer i hudfarven, herunder pletvis mørkfarvning af huden
- andre allergiske reaktioner som pibende vejrtrækning, hævelser eller følelse af svimmelhed

*Prøver kan også vise:*

- lavt antal hvide blodlegemer (et fald i antallet af hvide blodlegemer kan gøre Dem mere modtagelig for infektion)
- forhøjet indhold af triglycerider (fedtsyrer), galde eller glucose (sukker) i blodet
- problemer med lever og bugspytkirtel

### **Ikke almindelige bivirkninger**

*(kan opstå hos op til 1 ud af 100 personer)*

- mavesmerter på grund af betændelse i bugspytkirtlen
- hævelse i ansigt, læber, tunge eller svælg
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- nedbrydning af muskelvæv, muskelsmerter og muskelsvaghed, hvilket kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler)

*Prøver kan også vise:*

- fald i blodets indhold af kalium
- øget kreatinin i blodet
- ændringer i urinen

### **Sjældne bivirkninger**

*(kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 personer)*

- laktatacidose (se *Alvorlige bivirkninger*)
- fedtlever
- gulfarvning af hud eller øjne, kløe eller mavesmerter på grund af leverbetændelse
- inflammation i nyrerne, udskillelse af store mængder urin, tørst, nyresvigt, skade på tubulære celler i nyrerne
- blødgøring af knoglerne (med knoglesmerter og af og til med knoglebrud til følge)
- rygsmerter på grund af nyreproblemer

Skade på tubulære celler i nyrerne kan være forbundet med nedbrydning af muskelvæv, blødgøring af knogler (med knoglesmerter og af og til med knoglebrud til følge), muskelsmerter, muskelsvaghed og nedsat indhold af kalium eller fosfat i blodet.

→ Hvis De bemærker nogen af de ovenfor anførte bivirkninger, eller hvis nogen af bivirkningerne bliver alvorlige, skal De tale med lægen eller apotekspersonalet.

Hyppigheden af følgende bivirkninger kendes ikke.

- **Problemer med knogler.** Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin såsom emtricitabin/tenofoviridisoproxil, kan udvikle en knoglesygdom, der hedder *knoglenekrose* (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom er, hvis De tager denne type medicin i længere tid, tager kortikosteroider, drikker alkohol, hvis De har et meget svagt immunsystem, eller hvis De er overvægtig. Tegn på knoglenekrose er:
  - stivhed i led
  - smerter i led (særligt i hofter, knæ og skuldre)
  - svært ved at bevæge sig

→ Hvis De bemærker nogen af disse symptomer, skal De søge læge.

Under hiv-behandling kan der forekomme en stigning i legemsvægt og i et forhøjet indhold af lipider og glucose i blodet. Dette skyldes dels forbedret sundhedstilstand og livsstil og med hensyn til lipider i blodet undertiden selve hiv-medicinen. Lægen vil teste Dem for at vurdere disse ændringer.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

### *Blistere*

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt og lys.

### *HDPE tabletbeholderen*

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt og lys.

Holdbarhed efter første åbning af tabletbeholderen: 1 måned

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

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

- De aktive stoffer er emtricitabin og tenofoviridisoproxil.  
Hver tablet indeholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofoviridisoproxil (svarende til 300,7 mg tenofoviridisoproxilsuccinat eller 136 mg tenofovir).
- Øvrige indholdsstoffer er:  
*Tabletterne:* stivelse; pregelatineret, croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstearyl fumarat, stearinsyre

*Overtræk:* hypromellose 5 cP, titandioxid (E171), macrogol, indigocarmin aluminiumpigment (E132). Se afsnit 2 “Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder lactose”.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmovertrukne tabletter (tabletter) er blå, ovale, bikonvekse tabletter, der måler 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fås i æsker med 28 og 84 filmovertrukne tabletter i blisterpakninger.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fås også i tabletbeholdere, der indeholder 30 tabletter med et lukke af plastik med et integreret silicagel-tørremiddel, som hjælper med at beskytte Deres tabletter.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige: en æske der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen:**

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

### **Fremstiller:**

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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**

KPKA 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.: + 361 (0) 355 8490

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

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

#### **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**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ: +30 (0)210 2832941

#### **Österreich**

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

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 751 1888

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.