

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin (emtricitabinum) og 245 mg tenofovirdisoproksil (tenofovirum disoproxilum) (tilsvarende 300,7 mg tenofovirdisoproksilsuksinat eller 136 mg tenofovir).

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmdrasjerte tabletter er ovale, blå bikonvekse tabletter med målene 20 mm x 10 mm.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er indisert i antiretroviral kombinasjonsterapi for behandling av HIV-1-infiserte voksne (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av HIV-infeksjon.

#### Dosering

*Voksne:* Én tablett én gang per dag.

Separate preparater med emtricitabin og tenofovirdisoproksil er tilgjengelige for behandling av HIV-1-infeksjon dersom det blir nødvendig å seponere eller justere dosen av én av komponentene i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Se også preparatomtalen for disse legemidlene.

Dersom det hoppes over en dose med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tas så snart som mulig og den normale doseringsplanen skal fortsette. Dersom det hoppes over en dose med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. og det har gått mer enn 12 timer og det snart er tid for neste dose, skal den glemte dosen ikke tas, men det skal bare fortsettes med den vanlige doseringsplanen.

Dersom det forekommer oppkast innen 1 time etter at Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er tatt, skal en ny tablett tas. Dersom oppkast forekommer mer enn 1 time etter at Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er tatt, skal det ikke tas en ny dose.

#### Spesielle populasjoner

*Eldre:* Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

*Nedsatt nyrefunksjon:* Emtricitabin og tenofovir elimineres ved utskilling i nyrene, og eksponeringen for emtricitabin og tenofovir øker hos personer med nyredysfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal bare brukes hos personer med kreatininclearance (CrCl) på < 80 ml/min dersom de potensielle fordelene anses for å veie opp for de mulige risikoene. Se tabell 1.

**Tabell 1: Doseanbefalinger for personer med nedsatt nyrefunksjon**

	<b>Behandling av HIV-1-infeksjon</b>
Mild nedsatt nyrefunksjon (CrCl 50–80 ml/min)	Begrensede data fra kliniske studier støtter dosering én gang daglig med emtricitabin/tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.4).
Moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30–49 ml/min)	Administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hver 48. time anbefales basert på modellering av farmakokinetiske enkeltdosedata for emtricitabin og tenofovirdisoproksil hos ikke-HIV-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) og hemodialysepasienter	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. anbefales ikke, da nødvendige dosereduksjoner ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten.

*Nedsatt leverfunksjon:* Det er ikke nødvendig med en dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pediatrisk populasjon:* Sikkerhet og effekt av emtricitabin/tenofovirdisoproksil hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Oral administrasjon. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal helst tas samtidig med mat. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-tabletter kan løses opp i omtrent 100 ml vann, appelsinjuice eller druejuice og tas omgående.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Generelt

*Overføring av HIV:* Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

#### Pasienter med HIV-1-stammer med mutasjoner

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør unngås hos antiretroviralt behandlede pasienter med HIV-1-stammer med K65R-mutasjoner (se pkt. 5.1).

#### Pasienter med hepatitt B- eller C-virusinfeksjon

HIV-1-infiserte pasienter med kronisk hepatitt B eller hepatitt C som får antiretroviral behandling, har økt risiko for å oppleve alvorlige og potensielt dødelige hepatiske bivirkninger. Legene må følge

gjeldende retningslinjer for behandling av HIV for håndtering av HIV-infeksjon hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B-virus (HBV) eller hepatitt C-virus (HCV).

Ved samtidig antiviral behandling for hepatitt B eller C bør også de relevante preparatomtalene for disse legemidlene leses. Se også under *Bruk med ledipasvir og sofosbuvir* nedenfor.

Tenofovir (-diproksil) er indisert til behandling av HBV, og emtricitabin har vist aktivitet mot HBV i farmakodynamiske studier, men sikkerhet og effekt av emtricitabin/tenofovirdisoproksil har ikke blitt spesifikt fastslått hos pasienter med kronisk HBV-infeksjon.

Seponering av behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hos pasienter som er infisert med HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt. Pasienter som er infisert med HBV som slutter å bruke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter at behandlingen er avsluttet. Dersom dette er relevant, kan det være berettiget å gjenoppta behandlingen av hepatitt B. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen, ettersom forverring av hepatitt etter seponert behandling kan føre til hepatisk dekompensasjon.

### Leversykdommer

Sikkerheten og effekten av emtricitabin/tenofovirdisoproksil er ikke påvist hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer. Farmakokinetikken til tenofovir er studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det er ikke nødvendig med en dosejustering hos disse pasientene. Farmakokinetikken til emtricitabin er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Basert på den minimale metabolismen i leveren og nyresekresjonen av emtricitabin, er det usannsynlig at en doseringsjustering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. vil være nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

HIV-1-infiserte pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) og bør overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverres hos slike pasienter, må det vurderes å avbryte eller avslutte behandlingen.

### Effekter på nyrene

Emtricitabin og tenofovir utskilles hovedsakelig via nyrene ved en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfsemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.8).

Det anbefales at kreatininclearance beregnes hos alle pasienter før bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i behandling av HIV-infeksjon.

Hos pasienter uten risikofaktorer som gjelder nyresykdom, anbefales det at nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) kontrolleres etter to til fire ukers behandling, etter tre måneders behandling og deretter hver tredje til sjette måned.

Hos pasienter med risiko for nyresykdom er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.

Se også under Samtidig administrering av andre legemidler nedenfor.

Hvis serumfosfatnivået er  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til  $< 50$  ml/min hos en pasient som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Avbryting av behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør vurderes hos pasienter med redusert

kreatininclearance på  $< 50$  ml/min eller reduksjoner i serumfosfat til  $< 1,0$  mg/dl ( $0,32$  mmol/l). Avbryting av behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør også vurderes i tilfeller med progressiv reduksjon av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Nyresikkerhet med emtricitabin/tenofovirdisoproksil er bare i svært begrenset grad studert hos HIV-1-infiserte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 80$  ml/min). Det anbefales å justere doseringsintervallet for HIV-1-infiserte pasienter med kreatininclearance mellom 30–49 ml/min (se pkt. 4.2). Begrensede data fra kliniske studier indikerer at forlenget doseringsintervall ikke er optimalt og kan føre til økt toksisitet og mulig utilstrekkelig respons. I en liten klinisk studie hadde dessuten en undergruppe av pasienter med kreatininclearance mellom 50 og 60 ml/min, som fikk tenofovirdisoproksil i kombinasjon med emtricitabin hver 24. time, en 2–4 ganger høyere eksponering overfor tenofovir og forverring av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2). Derfor kreves det en omhyggelig vurdering av fordeler og risikoer når Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. brukes hos pasienter med kreatininclearance  $< 60$  ml/min, og nyrefunksjonen må overvåkes nøye. I tillegg må den kliniske responsen på behandlingen overvåkes nøye hos pasienter som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. med forlenget doseringsintervall. Det anbefales ikke å bruke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) eller hos pasienter som trenger hemodialyse, fordi de nødvendige dosereduksjonene ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Beneffekter

Benmisdannelser (som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) kan være forbundet med proksimal renal tubulopati (se pkt. 4.8). Hvis benmisdannelser mistenkes, bør en egnet undersøkelse gjennomføres.

I en 144-ukers kontrollert klinisk studie, som sammenlignet tenofovirdisoproksil med stavudin i kombinasjon med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive pasienter, ble det observert små reduksjoner i benmineraltettheten (BMD) i hofte og ryggrad hos begge behandlingsgruppene. Reduksjoner i ryggradens BMD og endringer i benbiomarkører fra baseline var i uke 144 signifikant større i gruppen som ble behandlet med tenofovirdisoproksil. Reduksjoner i BMD i hofte var signifikant større i denne gruppen inntil uke 96. Det fantes imidlertid ingen økt risiko for frakturer eller tegn på klinisk relevante benmisdannelser i tidsrommet over 144 uker.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofovirdisoproksil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer. Alternative behandlingsregimer bør vurderes for pasienter med osteoporose som har høy risiko for frakturer.

### Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For overvåkning av lipidnivåer og glukose i blodet vises det til etablerte retningslinjer for HIV-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

### Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal

vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av HIV.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumonier. Ethvert symptom på innflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

#### Opportunistiske infeksjoner

HIV-1-infiserte pasienter som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. eller annen antiretroviral terapi, kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med HIV-infeksjon, og bør derfor holdes under nøye klinisk observasjon av lege som har erfaring fra behandling av pasienter med HIV-tilknyttede lidelser.

#### Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks (BMI)), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

#### Samtidig administrasjon av andre legemidler

Bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler (se pkt. 4.5). Hvis det ikke er mulig å unngå samtidig bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. og nyretoksiske midler, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig.

Tilfeller av akutt nyresvikt etter start av en høy dose eller flere ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har blitt rapportert hos HIV-1-infiserte pasienter behandlet med tenofovirdisoproksil og med risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunksjonen overvåkes tilstrekkelig.

Det er rapportert høyere risiko for nedsatt nyrefunksjon hos HIV-1-infiserte pasienter som får tenofovirdisoproksil i kombinasjon med en ritonavir- eller kobicistatforsterket proteasehemmer. Nøye overvåkning av nyrefunksjonen er nødvendig hos disse pasientene (se pkt. 4.5). Hos HIV-1-infiserte pasienter med nyrerelaterte risikofaktorer skal samtidig administrering av tenofovirdisoproksil med en forsterket proteasehemmer vurderes nøye.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. må ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder emtricitabin, tenofovirdisoproksil, tenofoviralafenamid eller andre cytidinanaloger, som lamivudin (se pkt. 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

*Bruk med ledipasvir og sofosbuvir*

Det er vist at samtidig administrering av tenofovirdisproksil og ledipasvir/sofosbuvir øker plasmakonsentrasjonene av tenofovir, særlig hvis de brukes sammen med et HIV-regime som inneholder tenofovirdisproksil og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat).

Sikkerheten av tenofovirdisproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker er ikke fastslått. Potensielle risikoer og fordeler forbundet med samtidig administrering av ledipasvir/sofosbuvir med tenofovirdisproksil, gitt i forbindelse med en forsterket HIV-proteasehemmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) bør vurderes, særlig hos pasienter med økt risiko for nyredysfunksjon. Pasienter som får ledipasvir/sofosbuvir sammen med tenofovirdisproksil og en forsterket HIV-proteasehemmer, bør overvåkes for bivirkninger relatert til tenofovirdisproksil.

#### *Samtidig administrasjon av tenofovirdisproksil og didanosin:*

Samtidig administrasjon er ikke anbefalt fordi det fører til en 40–60 % økning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.5). Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrasjon av tenofovirdisproksil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4-celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktivt) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisproksilbehandling har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner.

#### Trippelnukleosidterapi

Det er rapportert om høy forekomst av virologisk svikt og utvikling av resistens på et tidlig stadium hos HIV-1-infiserte pasienter når tenofovirdisproksil ble kombinert med lamivudin og abakavir eller med lamivudin og didanosin som et én gang daglig-regime. Det er en nær strukturell likhet mellom lamivudin og emtricitabin og likheter i farmakokinetikken og farmakodynamikken til disse to midlene. Derfor kan de samme problemene ses hvis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. administreres sammen med en tredje nukleosidanalogue.

#### Eldre

Emtricitabin/tenofovirdisproksil er ikke studert hos personer over 65 år. Personer over 65 år har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. til eldre personer.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inneholder laktosemonohydrat. Derfor bør ikke pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (*Lapp lactase deficiency*) eller glukose-galaktose malabsorpsjon, ta dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Siden Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inneholder emtricitabin og tenofovirdisproksil, kan enhver interaksjon som er identifisert for disse substansene individuelt forekomme med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Farmakokinetikken ved steady-state for emtricitabin og tenofovir ble ikke påvirket da emtricitabin og tenofovirdisproksil ble administrert samtidig mot da hvert legemiddel ble dosert alene.

*In vitro* og kliniske farmakokinetiske interaksjonsstudier har vist at potensialet for CYP450-medierte interaksjoner som involverer emtricitabin og tenofovirdisproksil sammen, er lite.

#### Samtidig bruk er ikke anbefalt

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder emtricitabin, tenofovirdisproksil, tenofoviralfenamid eller andre cytidinanalogue, for

eksempel lamivudin (se pkt. 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

*Didanosin:* Samtidig administrasjon av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og tabell 2).

*Legemidler som elimineres via nyrene:* Ettersom emtricitabin og tenofovir primært elimineres i nyrene, kan samtidig administrasjon av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon (for eksempel cidofovir), øke serumkonsentrasjonen av emtricitabin, tenofovir og/eller legemidlene som administreres samtidig.

Bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler. Noen eksempler kan være, men er ikke begrenset til, aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

### Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom emtricitabin/tenofovirdisoproksil eller dets enkelte komponent(er) og andre legemidler er listet opp i tabell 2 nedenfor (økning er vist ved "↑", reduksjon ved "↓", ingen endring ved "↔", to ganger daglig som "b.i.d." og én gang daglig som "q.d."). Hvis opplysningen finnes, er 90 % konfidensintervaller vist i parentes.

**Tabell 2: Interaksjoner mellom enkeltkomponenter av emtricitabin/tenofovirdisoproksil og andre legemidler**

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
<b>ANTI-INFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale midler</b>		
<b>Proteasehemmere</b>		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproksil (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 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproksil (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 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	



Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproksil (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)	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
NRTIer		
Didanosin/ Tenofovirdisoproksil	Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin fører til en 40-60 % økning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4-celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktivt) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisoproksil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner for behandling av HIV-1-infeksjon.	Samtidig administrasjon av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Lamivudin/ Tenofovirdisoproksil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % til ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44 til ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 til ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↓ 96 til ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudin og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal ikke administreres samtidig (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Efavirenz/Tenofovirdisoproksil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 til ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9 til ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 til ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (↓ 6 til ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Ingen dosejustering av efavirenz er nødvendig.
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antivirale midler mot hepatitt B-virus (HBV)</b>		
Adefovirdipivoksil/ Tenofovirdisoproksil	Adefovirdipivoksil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 til ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 13 til ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 til ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1 % (↓ 7 til ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefovirdipivoksil og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal ikke administreres samtidig (se pkt. 4.4).
<b>Antivirale midler mot hepatitt C-virus (HCV)</b>		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproksil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 til ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68 % (↑ 54 til ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118 % (↑ 91 til ↑ 150)  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42 % (↑ 34 til ↑ 49)  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63 % (↑ 45 til ↑ 84)  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45 % (↑ 27 til ↑ 64)  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Økt plasmakonsentrasjon av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan muligens øke bivirkninger relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.  Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

<b>Legemidler inndelt etter terapeutisk område</b>	<b>Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)</b>	<b>Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)</b>
	Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47 % (↑ 37 til ↑ 58) C <sub>min</sub> : ↑ 47 % (↑ 38 til ↑ 57)	
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproksil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 til ↓ 18) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 48 til ↓ 25)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Darunavir: AUC: ↔ 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)	Økt plasmakonsentrasjon av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan muligens øke bivirkninger relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.  Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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> : ↔	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensielt forsterke bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
	<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: ↑ 98 % (↑ 77 til ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56 til ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137 til ↑ 197)</p>	
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/Tenofovirdisoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <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>	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensielt forårsake bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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>	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
	Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % (↑ 8 to ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	
Ribavirin/ Tenofovirdisoproksil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 til ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 11 til ↑ 1) C <sub>min</sub> : IB	Ingen dosejustering av ribavirin er nødvendig.
<b>Antivirale midler mot herpes</b>		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 til ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 22 til ↑ 11) C <sub>min</sub> : IB  Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 til ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 20 til ↑ 1) C <sub>min</sub> : IB	Ingen dosejustering av famciklovir er nødvendig.
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifampicin/ Tenofovirdisoproksil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 til ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16 % (↓ 22 til ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15 % (↓ 12 til ↓ 9)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<b>ORALE PREVENSMIDLER</b>		
Norgestimat/Etinyløstradiol/ Tenofovirdisoproksil	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 til ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 27 til ↑ 24) C <sub>min</sub> : IB  Etinyløstradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 til ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6 % (↓ 13 til ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2 % (↓ 9 til ↑ 6)	Ingen dosejustering av norgestimat/etinyløstradiol er nødvendig.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Tacrolimus/ Tenofovirdisoproksil/ Emtricitabin	Tacrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 til ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3 % (↓ 3 til ↑ 9) C <sub>min</sub> : IB Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 til ↓ 1)	Ingen dosejustering av tacrolimus er nødvendig.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
	C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 17 til ↓ 5) C <sub>min</sub> : IB  Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 til ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 27) C <sub>min</sub> : IB	
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>		
Metadon/ Tenofovirdisoproksil	Metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 til ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5 % (↓ 3 til ↑ 14) C <sub>min</sub> : IB	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig.

IB = ikke beregnet

<sup>1</sup> Data generert fra samtidig dosering med ledipasvir/sofosbuvir. Tidsintervall mellom administrasjonene (12 timers mellomrom) ga de samme resultatene.

<sup>2</sup> Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med emtricitabin og tenofovirdisoproksil. Studier på dyr med emtricitabin og tenofovirdisoproksil indikerer ikke reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Hvis nødvendig kan bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. under graviditet derfor vurderes.

##### Amming

Det er påvist at emtricitabin og tenofovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av emtricitabin og tenofovir på nyfødte/spedbarn. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal derfor ikke brukes ved amming.

Som en generell regel, anbefales det at HIV-infiserte kvinner ikke ammer spedbarna sine under noen omstendigheter, for å unngå å overføre HIV-smitten til spedbarna.

##### Fertilitet

Ingen data vedrørende effekten av emtricitabin/tenofovirdisoproksil på mennesker er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av emtricitabin eller tenofovirdisoproksil med hensyn på fertilitet.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør imidlertid informeres om at det er rapportert om svimmelhet under behandling med både emtricitabin og tenofovirdisoproksil.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene med antatt eller mulig sammenheng med emtricitabin og/eller tenofoviridisoprosil var kvalme (12 %) og diaré (7 %) i en åpen, randomisert klinisk studie (GS-01-934, se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilen for emtricitabin og tenofoviridisoprosil i denne studien var sammenfallende med tidligere erfaringer med midlene, administrert hver for seg sammen med andre antiretrovirale midler.

#### Tabulert oppsummering av bivirkninger

Bivirkningene med antatt, eller mulig sammenheng med tenofoviridisoprosil og emtricitabin fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring for HIV-1-infiserte pasienter er beskrevet i tabell 3 nedenfor etter systemorganklasse og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ) eller sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ).

**Tabell 3: Tabulert oppsummering av bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil og emtricitabin basert på erfaring fra kliniske studier og etter markedsføring**

Frekvens	Emtricitabin	Tenofoviridisoprosil
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>		
Vanlige:	nøytropeni	
Mindre vanlige:	anemi <sup>2</sup>	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>		
Vanlige:	allergiske reaksjoner	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>		
Svært vanlige:		hypofosfatemi <sup>1</sup>
Vanlige:	hyperglykemi, hypertriglyseridemi	
Mindre vanlige:		hypokalemi <sup>1</sup>
Sjeldne:		laktatacidose
<i>Psykiatriske lidelser:</i>		
Vanlige:	søvnløshet, unormale drømmer	
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>		
Svært vanlige:	hodepine	Svimmelhet
Vanlige:	svimmelhet	Hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>		
Svært vanlige:	diaré, kvalme	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige:	forhøyet amylase inkludert forhøyet pankreatisk amylase, forhøyet serumlipase, oppkast, abdominale smerter, dyspepsi	abdominale smerter, abdominal distensjon, flatulens
Mindre vanlige:		pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>		
Vanlige:	økt serum aspartat aminotransferase (ASAT) og/eller økt serum alanin aminotransferase (ALAT), hyperbilirubinemi	forhøyede transaminaser
Sjeldne:		leversteatose, hepatitt
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>		
Svært vanlige:		utslett
Vanlige:	vesikulobulløse utslett, pustuløse utslett, makulopapulære utslett utslett, pruritus, urticaria, misfarget hud (økt pigmentering) <sup>2</sup>	
Mindre vanlige:	angioødem <sup>1</sup>	
Sjeldne:		angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>		
Svært vanlige:	forhøyet kreatinkinase	
Mindre vanlige:		rabdomyolyse <sup>1</sup> , muskelsvakhet <sup>1</sup>
Sjeldne:		osteomalasi (manifestert som

		bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) <sup>1,3</sup> , myopati <sup>1</sup>
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>		
Mindre vanlige:		økt kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati inkludert Fanconis syndrom
Sjeldne:		nyresvikt (akutt og kronisk), akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) <sup>3</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>		
Svært vanlige:		asteni
Vanlige:	smerter, asteni	

<sup>1</sup> Denne bivirkningen kan oppstå som følge av proksimal renal tubulopati. Den anses ikke for å være kausalt forbundet med tenofovirdisoprosil ved fravær av denne tilstanden.

<sup>2</sup> Anemi var vanlig og misfarget hud (økt pigmentering) svært vanlig når emtricitabin ble administrert til pediatriiske pasienter.

<sup>3</sup> Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring, men ikke sett i randomiserte kontrollerte kliniske studier hos voksne, eller i pediatriiske kliniske HIV-studier for emtricitabin, eller i randomiserte kliniske studier eller i det utvidete tilgangsprogrammet for tenofovirdisoprosil. Frekvenskategorien ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for emtricitabin i randomiserte kontrollerte kliniske studier (n = 1563) eller tenofovirdisoprosil i randomiserte kontrollerte kliniske studier og det utvidete tilgangsprogrammet (n = 7319).

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Nedsatt nyrefunksjon:* Ettersom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan forårsake nyreskader, anbefales overvåkning av nyrefunksjonen (se pkt. 4.4). Proksimal renal tubulopati opphører eller bedrer seg vanligvis etter seponering av tenofovirdisoprosil. Men hos noen HIV-1-infiserte pasienter gjenopprettet ikke nedgangen i kreatininclearance helt på tross av seponering av tenofovirdisoprosil. Pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon (for eksempel pasienter med baseline risikofaktorer som gjelder nyrene, fremskreden HIV-sykdom, eller pasienter som samtidig får nyretoksiske legemidler) har økt risiko for ufullstendig gjenopprettelse av nyrefunksjonen på tross av seponering av tenofovirdisoprosil (se pkt. 4.4).

*Interaksjon med didanosin:* Samtidig administrasjon av tenofovirdisoprosil og didanosin anbefales ikke da det fører til en 40-60 % økning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.5). Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig.

*Metabolske parametre:* Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

*Immunreaktiveringssyndrom:* Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

*Osteonekrose:* Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

#### Pediatriisk populasjon

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. anbefales ikke for denne populasjonen (se pkt. 4.2).



### Andre spesielle populasjoner

*Personer med nedsatt nyrefunksjon:* Ettersom tenofovirdisoproksil kan føre til renal toksisitet, anbefales nøye overvåkning av nyrefunksjonen hos personer med nedsatt nyrefunksjon som behandles med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

*Pasienter som samtidig er infisert med HIV og HBV eller HCV:* Bivirkningsprofilen for emtricitabin og tenofovirdisoproksil hos et begrenset antall pasienter som samtidig er infisert med HIV i studien GS-01-934 som samtidig var infisert med HBV (n=13) eller HCV (n=26), lignet den som er observert hos pasienter kun infisert med HIV. Som en kan forvente hos denne pasientpopulasjonen, oppsto derimot økning i ASAT og ALAT hyppigere enn hos den øvrige HIV-infiserte populasjonen.

*Forverring av hepatitt etter seponering av behandling:* Hos HBV-infiserte pasienter har kliniske- og laboratoriemessige tegn på hepatitt forekommet etter seponering av behandling (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Hvis overdosering forekommer, må personen overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8) og standard støttebehandling gis om nødvendig.

Opptil 30 % av emtricitabindosen og omtrent 10 % av tenofovirdosen kan fjernes ved hemodialyse. Det er ikke kjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritoneal dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; antivirale midler til behandling av HIV-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR03

#### Virkningsmekanisme

Emtricitabin er et nukleosidanalogue av cytidin. Tenofovirdisoproksil konverteres *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat (nukleotid) analog av adenosinmonofosfat. Både emtricitabin og tenofovir har aktivitet som er spesifikk for humant immunsviktvirus (HIV-1 og HIV-2) og hepatitt B-virus.

Emtricitabin og tenofovir fosforyleres av cellulære enzymer og danner henholdsvis emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har vist at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyleres fullt ut når de kombineres i celler. Emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat hemmer kompetitivt HIV-1 revers transkriptase, noe som fører til DNA-kjedeterminering.

Både emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat er svake hemmere av mammalsk DNA-polymerase, og det var ikke tegn til mitokondrieltoksitet *in vitro* eller *in vivo*.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Synergistisk antiviral aktivitet ble observert ved en kombinasjon av emtricitabin og tenofovir *in vitro*. Additiv til synergistiske effekter ble observert i kombinasjonsstudier med proteasehemmere og med nukleosid- og ikke- nukleosid-analoge hemmere av HIV-revers transkriptase.

#### Resistens

*In vitro*: Det er sett resistens *in vitro* og hos noen HIV-1-infiserte pasienter på grunn av utvikling av M184V/I-mutasjon med emtricitabin eller K65R-mutasjon med tenofovir. Emtricitabinresistente virus med M184V/I-mutasjon var kryssresistent mot lamivudin, men beholdt sensitiviteten for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-mutasjonen kan også selekteres av abakavir eller didanosin og forårsaker redusert følsomhet for disse midlene pluss lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovirdisoprosil bør unngås hos antiretroviralt behandlede pasienter med HIV-1-stammer med K65R-mutasjoner. I tillegg har en K70E-substitusjon i HIV-1 revers transkriptase blitt selektert av tenofovir og fører til lavt nivå med redusert følsomhet for abakavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir. Pasienter med HIV-1 som uttrykker tre eller flere tymidin-analog-assosierte mutasjoner (TAM), som omfattet enten M41L- eller L210W-mutasjoner i revers transkriptase, viste redusert følsomhet for tenofovirdisoprosil.

*In vivo – behandling av HIV-1*: I et åpent, randomisert klinisk studie (GS-01-934) med antiretroviral-naive pasienter ble det foretatt genotyping av plasma-HIV-1-isolater fra alle pasienter med bekreftet HIV RNA > 400 kopier/ml i uke 48, 96 eller 144 eller på tidspunktet for tidlig seponering av medisineringsen under studiet. Fra uke 144:

- M184V/I-mutasjonen oppsto hos 2/19 (10,5 %) isolater analysert fra pasienter i emtricitabin/tenofovirdisoprosil/efavirenzgruppen, og hos 10/29 (34,5 %) isolater analysert fra lamivudin/zidovudin/efavirenzgruppen (p-verdi < 0,05, Fisher exact test for sammenligning av emtricitabin-+tenofovirdisoprosilgruppen med lamivudin/zidovudingruppen hos alle pasienter).
- Ingen virus som ble analysert, inneholdt K65R- eller K70E-mutasjonen.
- Genotypisk resistens mot efavirenz, i første rekke K103N-mutasjon, oppstod i virus fra 13/19 pasienter (68 %) i emtricitabin/tenofovirdisoprosil/efavirenzgruppen og i virus fra 21/29 pasienter (72 %) i sammenligningsgruppen.

#### Kliniske data

I en åpen, randomisert klinisk studie (GS-01-934) fikk antiretroviral-naive HIV-1-infiserte pasienter enten et én gang daglig regime med emtricitabin, tenofovirdisoprosil og efavirenz (n=255) eller en fast kombinasjon av lamivudin og zidovudin administrert to ganger daglig og efavirenz én gang daglig (n=254). Pasienter i emtricitabin- og tenofovirdisoprosilgruppen fikk emtricitabine/tenofovirdisoprosil og efavirenz fra uke 96 til uke 144. De randomiserte gruppene hadde tilnærmet lik median HIV-1 RNA i plasma (5,02 og 5,00 log<sub>10</sub> kopier/ml) og CD4-antall fra utgangsverdi (233 og 241 celler/mm<sup>3</sup>). Primært endepunkt for effekt for denne studien var oppnåelse og opprettholdelse av bekreftet HIV-1 RNA-konsentrasjoner < 400 kopier/ml i 48 uker. Sekundære effektanalyser over 144 uker inkluderte andelen pasienter med HIV-1 RNA-konsentrasjoner < 400 eller < 50 kopier/ml, og en endring i CD4-celleantall fra utgangsverdi.

Det primære endepunktet ved 48 uker viste at kombinasjonen av emtricitabin, tenofovirdisoprosil og efavirenz ga en bedre antiviral effekt sammenlignet med en fast kombinasjon av lamivudin og zidovudin med efavirenz, som vist i tabell 4. Tabell 4 viser også 144-ukers sekundære endepunktsdata.

**Tabell 4: Effektdata etter 48 og 144 uker fra studie GS-01-934, der emtricitabin, tenofovirdisoprosil og efavirenz ble administrert til antiretroviral-naive pasienter med HIV-1-infeksjon**

	<b>GS-01-934</b> <b>Behandling i 48 uker</b>		<b>GS-01-934</b> <b>Behandling i 144 uker</b>	
	Emtricitabin+ tenofoviridisoprosil+efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtricitabin+ tenofoviridisoprosil+efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz
HIV-1 RNA < 400 kopier/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p-verdi	0,002**		0,004**	
% endring (95 % KI)	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-verdi	0,021**		0,082**	
% endring (95 % KI)	9 % (2 % til 17 %)		8 % (-1 % til 17 %)	
Gj.sn. endring i CD4-celleantall fra utgangsverdi (celler/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-verdi	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Endring (95 % KI)	32 (9 til 55)		41 (4 til 79)	

\* Pasienter som fikk emtricitabin, tenofoviridisoprosil og efavirenz, fikk emtricitabin/tenofoviridisoprosil pluss efavirenz fra uke 96 til uke 144.

\*\* p-verdi basert på the Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifisert etter utgangsverdi for CD4-celleantall

TLOVR=Time to Loss of Virologic Response (tiden innen tap av virologisk respons)

a: Van Elteren Test

I en randomisert klinisk studie (M02-418) ble 190 antiretroviral-naive voksne behandlet én gang daglig med emtricitabin og tenofoviridisoprosil i kombinasjon med lopinavir/ritonavir gitt én eller to ganger daglig. Ved 48 uker viste 70 % og 64 % av pasientene HIV-1 RNA < 50 kopier/ml med regimer med lopinavir/ritonavir henholdsvis én og to ganger daglig. De gjennomsnittlige endringene i CD4-celleantall fra utgangsverdi var henholdsvis +185 celler/mm<sup>3</sup> og +196 celler/mm<sup>3</sup>.

Begrensede kliniske erfaringer fra pasienter som samtidig er infisert med HIV og HBV, antyder at emtricitabin eller tenofoviridisoprosil i antiretroviral kombinasjonsterapi for å kontrollere HIV-infeksjon fører til en reduksjon i HBV DNA (henholdsvis 3 log<sub>10</sub> reduksjon eller 4 til 5 log<sub>10</sub> reduksjon) (se pkt. 4.4).

#### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av emtricitabin/tenofoviridisoprosil hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med emtricitabin/tenofoviridisoprosil i en eller flere undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved behandling av HIV-1-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pедиатrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Bioekvivalensen av én emtricitabin/tenofoviridisoprosil filmdrasjert tablett med én emtricitabin 200 mg hard kapsel og én tenofoviridisoprosil 245 mg filmdrasjert tablett ble påvist etter administrasjon av en enkeltdose til fastende, friske forsøkspersoner. Etter oral administrasjon av emtricitabin/tenofoviridisoprosil til friske forsøkspersoner blir emtricitabin og tenofoviridisoprosil raskt absorbert, og tenofoviridisoprosil omdannes til tenofovir. Maksimale emtricitabin- og

tenofovirkonsentrasjoner observeres i serum innen 0,5 til 3,0 timer etter dosering hos fastende pasienter. Administrasjon av emtricitabin/tenofovirdisoproksil sammen med mat førte til en forsinkelse på omtrent tre kvarter før maksimal tenofovirkonsentrasjon var oppnådd og en økning i tenofovir AUC og  $C_{max}$  på omtrent henholdsvis 35 % og 15 %, ved administrasjon sammen med mat med høyt fettinnhold eller lett mat, sammenlignet med administrasjon til fastende pasienter. Det anbefales å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. helst samtidig med mat for å optimalisere absorpsjonen av tenofovir.

#### Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolumet til emtricitabin og tenofovir henholdsvis omtrent 1,4 l/kg og 800 ml/kg. Etter oral administrasjon av emtricitabin eller tenofovirdisoproksil fordeles emtricitabin og tenofovir i stor grad i hele kroppen. *In vitro* proteinbinding av emtricitabin til plasma eller serumprotein var < 4 % og uavhengig av konsentrasjon over området 0,02 til 200 µg/ml. *In vitro* proteinbinding av tenofovir til plasma eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 %, over tenofovirkonsentrasjonsområdet 0,01 til 25 µg/ml.

#### Biotransformasjon

Metabolismen av emtricitabin er begrenset. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen for å danne 3'-sulfoksiddiastereomerer (omtrent 9 % av dosen) og konjugasjon med glukuronsyre for å danne 2'-O-glucuronid (omtrent 4 % av dosen). *In vitro* studier har vist at verken tenofovirdisoproksil eller tenofovir er substrater for CYP 450-enzymene. Verken emtricitabin eller tenofovir hemmer legemiddelmetabolismen *in vitro* mediert av noen av de viktigere human CYP450-isoformene som er involvert i biotransformasjonen av legemidlet. Emtricitabin hemmer heller ikke uridin-5'-difosfoglukuronyltransferasen, enzymet som er ansvarlig for glukuronidering.

#### Eliminasjon

Emtricitabin utskilles hovedsakelig i nyrene med komplett gjenfinning av dosen oppnådd i urin (omtrent 86 %) og faeces (omtrent 14 %). Tretten prosent av emtricitabindosen ble gjenfunnet i urinen som tre metabolitter. Systemisk clearance av emtricitabin var gjennomsnittlig 307 ml/min. Etter oral administrasjon er eliminasjonshalveringstiden av emtricitabin omtrent 10 timer.

Tenofovir utskilles hovedsakelig via nyrene både via filtrering og et aktivt tubulært transportsystem med omtrent 70-80 % av dosen utskilt uendret i urinen etter intravenøs administrasjon. Tilsynelatende clearance av tenofovir var i gjennomsnitt omtrent 307 ml/min. Clearance via nyrene er estimert til å være omtrent 210 ml/min, som er mer enn den glomerulære filtreringsraten. Dette indikerer at aktiv tubulær utskilling er en viktig del av utskillingen av tenofovir. Etter oral administrasjon er eliminasjonshalveringstiden av tenofovir omtrent 12 til 18 timer.

#### Eldre

Farmakokinetikkstudier er ikke utført for emtricitabin eller tenofovir hos eldre (over 65 år).

#### Kjønn

Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofovir er tilsvarende hos mannlige og kvinnelige pasienter.

#### Etnisk tilhørighet

Ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller på grunn av etnisk tilhørighet er identifisert for emtricitabin. Farmakokinetikkstudier av tenofovir er ikke utført i ulike etniske grupper.

#### Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske studier har ikke blitt utført med emtricitabin/tenofovirdisoproksil hos barn og ungdom (under 18 år). Steady-state-farmakokinetikken til tenofovir ble evaluert hos 8 HIV-1-infiserte ungdommer (i alderen 12 til < 18 år) med en kroppsvekt på  $\geq 35$  kg og hos 23 HIV-1-infiserte barn i alderen 2 til < 12 år. Tenofovireksponeringen som ble oppnådd hos disse pediatrike pasientene som fikk orale daglige doser av tenofovirdisoproksil 245 mg eller 6,5 mg/kg kroppsvekt med tenofovirdisoproksil opptil en maksimaldose på 245 mg, tilsvarte eksponeringene som ble oppnådd hos voksne som fikk én daglig dose med tenofovirdisoproksil 245 mg. Det har ikke blitt utført farmakokinetiske studier med tenofovirdisoproksil hos barn under 2 år. Generelt sett er

farmakokinetikken til emtricitabin hos spedbarn, barn og ungdom (mellom 4 måneder og 18 år) tilsvarende den som ses hos voksne.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelige for emtricitabin og tenofovir etter samtidig administrasjon av separate preparater eller som emtricitabin/tenofovirdisoprosil hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. De farmakokinetiske parameterne til emtricitabin eller tenofovir alene ble i hovedsak fastsatt etter administrasjon av enkeltdoser av emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoprosil 245 mg til ikke-HIV-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon. Graden av nedsatt nyrefunksjon ble definert i henhold til utgangsverdi av kreatininclearance (CrCl) (normal nyrefunksjon når CrCl > 80 ml/min; mild nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 30-49 ml/min og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 10-29 ml/min).

Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon økte den gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) emtricitabineksponering fra 12 (25 %) µg•h/ml hos pasienter med normal nyrefunksjon til 20 (6 %) µg•h/ml, 25 (23 %) µg•h/ml og 34 (6 %) µg•h/ml hos forsøkspersoner med henholdsvis mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon økte den gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovireksponering fra 2185 (12 %) ng•h/ml hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon til 3064 (30 %) ng•h/ml, 6009 (42 %) ng•h/ml og 15 985 (45 %) ng•h/ml hos forsøkspersoner med henholdsvis mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det økte doseringsintervallet for emtricitabin/tenofovirdisoprosil hos HIV-1-infiserte pasienter med nedsatt nyrefunksjon, forventes å gi høyere peak-plasmakonsentrasjoner og lavere C<sub>min</sub>-nivåer sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Hos forsøkspersoner med nyresykdom i siste stadium (*End Stage Renal Disease*, ESRD) som trenger hemodialyse, økte konsentrasjonen mellom dialyser betydelig i løpet av 72 timer til 53 (19 %) µg•h/ml for emtricitabin og i løpet av 48 timer til 42 857 (29 %) ng•h/ml for tenofovir.

Det ble gjennomført en liten klinisk studie for å evaluere sikkerhet, antiviral aktivitet og farmakokinetikken til tenofovirdisoprosil i kombinasjon med emtricitabin hos HIV-infiserte pasienter med nedsatt nyrefunksjon. En undergruppe pasienter med utgangsverdi av kreatininclearance mellom 50 og 60 ml/min som fikk dosering én gang daglig, fikk en 2-4 gangers økning i eksponering for tenofovir og forverret nyrefunksjon.

#### Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til emtricitabin/tenofovirdisoprosil er ikke studert hos forsøkspersoner med redusert leverfunksjon.

Farmakokinetikken til emtricitabin har ikke vært studert hos forsøkspersoner som ikke er infisert med HBV med varierende grad av leverinsuffisiens. Farmakokinetikken til emtricitabin generelt hos HBV-infiserte forsøkspersoner var tilsvarende som hos friske og HIV-infiserte pasienter.

En enkelt 245 mg-dose tenofovirdisoprosil ble administrert til ikke-HIV-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt leverfunksjon definert i henhold til Child-Pugh-Turcotte-klassifikasjonen (CPT). Tenofovirs farmakokinetikk ble ikke vesentlig endret hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon, noe som tyder på at det ikke kreves justering av dosen hos disse personene.

Gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient) tenofovir C<sub>max</sub>- og AUC<sub>0-∞</sub>-verdier var hhv.

223 (34,8 %) ng/ml og 2050 (50,8 %) ng•h/ml hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon, sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2310 (43,5 %) ng•h/ml hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon og 305 (24,8 %) ng/ml og 2740 (44,0 %) ng•h/ml hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

*Emtricitabin*: Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

*Tenofovirdisoprosil*: Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi for tenofovirdisoprosil indikerer ingen spesiell fare for mennesker. Funn i toksisitetstester ved gjentatt dosering til rotter, hunder og

aper ved eksponeringsnivåer høyere enn eller tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og av mulig klinisk betydning inkluderer nyre- og bentoksisitet og en reduksjon i serumfosfatkonsentrasjonen. Bentoksisitet ble diagnostisert som osteomalasi (aper) og redusert BMD (rotter og hunder). Bentoksisitet hos unge voksne rotter og hunder oppstod ved eksponeringer på  $\geq 5$  ganger eksponeringen hos pediatriske eller voksne pasienter; bentoksisitet oppstod hos unge infiserte aper ved svært høye eksponeringer etter subkutan dosering ( $\geq 40$  ganger eksponeringen hos pasienter). Funn ved studier av rotter og aper antydte at det var en stoffrelatert reduksjon i tarmabsorpsjonen av fosfat med potensiell sekundær reduksjon i BMD. Gentoksisitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-testing av lymfomer hos mus, usikre resultater for en av stammene som ble brukt i Ames-testen, og svakt positive resultater i en UDS-test av primære leverceller fra rotte. Resultatene var imidlertid negative i en *in vivo*-testing av benmargmikronukleus hos mus. Orale karsinogenitetsstudier hos rotter og mus viste bare lav forekomst av duodenale tumorer ved en ekstremt høy dose hos mus. Det er usannsynlig at disse tumorene har relevans for mennesker. Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofovirdisoproksil reduserte imidlertid overlevelsesindeks og vekt til avkom i en peri- og postnatal toksisitetsstudie ved doser som var maternalt toksiske.

*Kombinasjon av emtricitabin og tenofovirdisoproksil:* I gentoksisitetsstudier og toksisitetstester ved gjentatt dosering i én måned eller mindre med kombinasjonen av disse to virkestoffene ble det ikke funnet eksaserbasjon av toksikologiske effekter, sammenlignet med studier med de separate virkestoffene.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne:

Stivelse, pregelatinisert  
Krysskarmellosenatrium  
Laktosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Natriumstearyl fumarat  
Stearinsyre

#### Filmdrasjering:

Hypromellose 5 cP  
Titandioksid (E171)  
Makrogol  
Indigokarmin aluminiumlakk (E132)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

Holdbarhet etter anbrudd: 1 måned.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

#### *Blisterpakninger*

Oppbevares ved høyst 30°C.  
Oppbevares i originalblister for å beskytte mot fuktighet og lys.

#### *HDPE-flaske*

Oppbevares ved høyst 30°C.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet og lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### *Blisterpakninger*

OPA/Alu/PE+DES/ - Aluminiumblistere.

Pakningsstørrelser: 28 og 84 filmdrasjerte tabletter.

#### *HDPE-flaske*

Flaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med lukkeanordning av polypropylen med integrert tørkemiddel av silikagel.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

#### *Blisterpakninger*

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

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

#### *HDPE-flaske*

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

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28 april 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

### **• Ytterligere tiltak for minimalisering av risiko**

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) skal sørge for at alle leger som forventes å forskrive/bruke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. på voksne pasienter mottar en opplæringspakke for leger, som inneholder preparatomtale og en egnet opplæringsbrosjyre, som beskrevet nedenfor:

- Opplæringsbrosjyre om HIV og nyresykdom

Opplæringsbrosjyren om HIV og nyresykdom skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- At det er en økt risiko for nyresykdom hos HIV-infiserte pasienter forbundet med produkter som inneholder tenofovirdisoproksil, som for eksempel Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- At Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kun bør brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom de mulige fordelene ved behandlingen anses for å veie opp for de mulige risikoene
- At bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør unngås ved samtidig eller nylig bruk av nyretoksiske legemidler. Hvis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. brukes med nefrotoksiske legemidler, må nyrefunksjonen overvåkes nøye i henhold til anbefalt tidsplan
- At pasienter skal få vurdert baseline-nyrefunksjonen før behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. startes
- Viktigheten av regelmessig overvåking av nyrefunksjonen under behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Anbefalt plan for overvåkning av nyrefunksjonen med tanke på tilstedeværelse eller fravær av ytterligere risikofaktorer for nedsatt nyrefunksjon
- Instruksjoner om bruk av regnestav til kreatininclearance

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE KARTONG****YTRE KARTONG/før blisterpakninger og flaske****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (tilsvarende 300,7 mg tenofovirdisoproksilsuksinat eller 136 mg tenofovir).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

*for blisterpakninger:*

28 filmdrasjerte tabletter

84 filmdrasjerte tabletter

*for flaske:*

30 filmdrasjerte tabletter

90 (3 flasker med 30) filmdrasjerte tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

*for flaske:*

Holdbarhet etter åpning av flasken: 1 måned.  
Dato for anbrudd: \_\_\_\_\_

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

*for blisterpakninger:*

Oppbevares ved høyst 30°C.  
Oppbevares i originalblister for å beskytte mot fuktighet og lys.

*for flaske:*

Oppbevares ved høyst 30°C.  
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet og lys.

#### **10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

#### **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

*for blisterpakning:*

28 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1182/001  
84 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1182/003

*for flaske:*

30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1182/002  
90 (3 x 30) filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1182/004

#### **13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

#### **14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**

#### **15. BRUKSANVISNING**

#### **16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

#### **17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

<b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b>
---

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER (OPA/Alu/PE+DES-Alu-FOLIE)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

KRKA

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE****ETIKETT TIL FLASKEN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (tilsvarende 300,7 mg tenofovirdisoproksilsuksinat eller 136 mg tenofovir).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat.

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter åpning av flasken: 1 måned.

Dato for anbrudd: \_\_\_\_\_

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30°C.  
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet og lys.

<b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b>
--

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

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

<b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b>
------------------------------

Lot:

<b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING</b>
---

<b>15. BRUKSANVISNING</b>
---------------------------

<b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b>
--

<b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b>
---

<b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b>
---

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

Emtricitabin/tenofovirdisoproksil (Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Hvordan du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er og hva det brukes mot**

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inneholder to virkestoffer, *emtricitabin* og *tenofovirdisoproksil*.** Begge virkestoffene er *antiretrovirale* legemidler som brukes til behandling av HIV-infeksjon. Emtricitabin er en *nukleosid revers transkriptase-hemmer* og tenofovir er en *nukleotid revers transkriptase-hemmer*. Begge går under betegnelsen NRTIer, og de virker ved å gripe inn i den normale virkningen til et enzym (revers transkriptase) som er av avgjørende betydning for at viruset skal kunne reproducere seg selv.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. brukes for å behandle humant immunsviktvirus 1-infeksjon (HIV-1),** hos voksne over 18 år.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør alltid brukes sammen med andre legemidler ved behandling av HIV-infeksjon.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan gis i stedet for emtricitabin og tenofovirdisoproksil brukt separat i samme doser.

**Personer som er HIV-positive kan fremdeles overføre HIV til andre** når de tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer.

**Dette legemidlet helbreder ikke HIV-infeksjon.** Mens du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan du fremdeles utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med HIV-infeksjon.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

**Bruk ikke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. dersom du er allergisk** overfor emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproksilsuksinat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

→ **Informér lege omgående hvis dette er tilfelle for deg.**

#### **Advarsler og forholdsregler**

### **Mens du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. å behandle HIV:**

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan påvirke nyrene.** Før og under behandlingen kan legen din be om blodprøver for å måle nyrefunksjonen. Informer legen din dersom du tidligere har hatt nyresykdommer eller om tester har vist problemer med nyrene. Dersom du har problemer med nyrene kan legen råde deg til å slutte å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. eller, dersom du allerede har HIV, be deg ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sjeldnere. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er ikke anbefalt hvis du har alvorlig nyresykdom eller får dialyse.

Benproblemer (noen ganger med benbrudd som resultat) kan også inntreffe grunnet skade på nyrenes tubulære celler (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).

- **Informér legen din dersom du tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** HIV-pasienter som også har leversykdommer (inkludert kronisk hepatitt B eller C) som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis du har en hepatitt B eller C, vil din lege vurdere nøye hvilket behandlingsregime som er det beste for deg.
- **Vær kjent med om du har hepatitt B-virusinfeksjon (HBV)** før du begynner å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Hvis du har HBV, er det en stor risiko for leverproblemer når du slutter å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., uansett om du har HIV eller ei. Det er viktig at du ikke slutter å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. uten å ha snakket med legen først: se avsnitt 3, «*Dersom du avbryter behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.*».
- **Informér legen din dersom du er over 65 år.** Bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er ikke studert hos pasienter over 65 år.
- **Informér legen din dersom du er laktoseintolerant** (se Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inneholder laktose senere under dette punktet).

### **Barn og ungdom**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er ikke for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

**Ikke ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.** hvis du allerede tar andre legemidler som inneholder virkestoffene i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin og tenofovirdisoproksil), eller andre antivirale legemidler som inneholder tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoksil.

**Dersom du tar andre legemidler sammen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan det skade nyrene dine:** det er særlig viktig å informere legen din dersom du tar noen av disse legemidlene, inkludert

- aminoglykosider (mot bakteriell infeksjon)
- amfotericin B (mot soppinfeksjon)
- foscarnet (mot virusinfeksjon)
- ganciklovir (mot virusinfeksjon)
- pentamidin (mot infeksjoner)
- vankomycin (mot bakteriell infeksjon)
- interleukin-2 (behandling mot kreft)
- cidofovir (mot virusinfeksjon)
- ikke-steroider antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, for å lindre ben- eller muskelsmerter)

Hvis du tar et annet antiviralt legemiddel kalt proteasehemmer for å behandle HIV, kan legen din bestille blodprøver for å nøye overvåke nyrefunksjonen din.

**Det er også viktig å informere lege** dersom du bruker ledipasvir/sofosbuvir til behandling av en hepatitt C-infeksjon.

**Inntak av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med legemidler som inneholder didanosin (mot HIV-infeksjon):** Hvis du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med andre antivirale legemidler som inneholder didanosin, kan didanosinnivået i blodet øke og CD4-celleantallet reduseres. I sjeldne tilfeller er det rapportert om betennelse i bukspyttkjertelen og melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet), noen ganger med dødelig utfall, når legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil og didanosin har blitt brukt sammen. Din lege vil nøye vurdere om du skal behandles med kombinasjoner av tenofovir og didanosin.

→ **Rådfør deg med lege** dersom du tar noen av disse legemidlene. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

**Inntak av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med mat og drikke**

- Når det er mulig bør Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tas samtidig med mat.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Selv om det foreligger begrensede kliniske data fra bruk av emtricitabin/tenofovirdisoproksil hos gravide, brukes det vanligvis ikke dersom det ikke er absolutt nødvendig.
- Hvis du er en kvinne i fertil alder under behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., må du bruke adekvate prevensjonsmidler for å unngå å bli gravid.
- Spør legen din om de potensielle fordelene og ulempene ved behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. for deg og barnet ditt hvis du blir gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du har tatt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot HIV risikoen for bivirkninger.

- **Du må ikke amme under behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..** Dette skyldes at virkestoffet i dette legemidlet utskilles i morsmelk.
- Hvis du er en kvinne med HIV, anbefales det at du ikke ammer, for å unngå å overføre viruset til barnet via morsmelken.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel når du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., må du **ikke kjøre** bil eller bruke verktøy eller maskiner.

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

**3. Hvordan du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- **Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg.** Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

**Den anbefalte dosen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. er:**

- **Voksne:** én tablett hver dag. Når det er mulig bør Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tas samtidig med mat.

Hvis du har problemer med å svelge, kan du knuse tablettene med tuppen av en skje. Bland deretter pulveret i omtrent 100 ml (et halvt glass) vann, appelsinjuice eller druejuice, og drikk omgående.

- **Ta alltid den dosen legen din anbefaler.** Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen din ber deg om det.
- Legen vil foreskrive Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med andre antiretrovirale legemidler. Les pakningsvedleggene til de andre antiretrovirale midlene for veiledning om hvordan de legemidlene skal tas.

Spør legen din hvis du har noen flere spørsmål om hvordan du skal forhindre å få HIV eller forhindre å spre HIV til andre mennesker.

**Dersom du tar for mye av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Dersom du ved et uhell tar mer enn den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. må du kontakte legen din eller nærmeste legevakt for råd. Ta med deg flasken med tablettene, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

**Dersom du har glemt å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Det er viktig at du ikke glemmer en dose med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

- **Hvis du kommer på det innen 12 timer** etter tiden du vanligvis tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. på, skal du ta tablettene, helst med mat, så fort som mulig. Ta deretter den neste dosen på det vanlige tidspunktet.
- **Hvis du kommer på det 12 timer eller mer** etter tiden du vanligvis tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., skal du ikke tenke mer på den glemte dosen. Vent og ta den neste dosen, helst med mat, til vanlig tid.

**Hvis du kaster opp under 1 time etter at du har tatt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.,** tar du en ny tablett. Du trenger ikke å ta en ny tablett hvis du kaster opp mer enn 1 time etter at du har tatt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

**Dersom du avbryter behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- Det å slutte å ta tablettene kan redusere effekten til anti-HIV-behandlingen som legen din anbefaler.

→ **Ikke slutt å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. uten å ha kontakt legen først.**

- **Hvis du har hepatitt B**, er det spesielt viktig at du ikke avslutter Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos enkelte pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose er det ikke anbefalt å avslutte behandlingen ettersom dette kan føre til en forverring av din hepatitt, som kan bli livstruende.

→ **Informér legen din omgående** om nye eller uvanlige symptomer du legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med din hepatitt B-infeksjon.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### Mulige alvorlige bivirkninger:

- **Melkesyreacidose** (for mye melkesyre i blodet) er en sjelden, men potensielt livstruende bivirkning av noen HIV-legemidler. Melkesyreacidose forekommer oftere hos kvinner, spesielt hvis de er overvektige, og hos personer med leversykdom. Følgende kan være tegn på melkesyreacidose:
  - dyp, rask pust
  - tretthet
  - kvalme, oppkast
  - magesmerter

→ **Søk legehjelp omgående hvis du tror du har melkesyreacidose.**

- **Alle tegn på betennelse eller infeksjon.** Hos noen pasienter med fremskreden HIV-infeksjon (AIDS) og en historikk med opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som oppstår hos personer med et svakt immunforsvar), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-HIV-behandling startes. Det antas at disse symptomene kommer av en forbedring i kroppens immunrespons, noe som gjør kroppen i stand til å bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten åpenbare symptomer.
- **Autoimmune sykdommer**, når immunforsvaret angriper friskt kroppsvev, kan også oppstå etter at du begynner å ta medisiner til behandling av HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme mange måneder etter at behandlingen ble startet. Se opp for eventuelle symptomer på infeksjon eller andre symptomer som:
  - muskelsvakhet
  - svakhet som begynner i hendene og føttene og beveger seg mot kroppen
  - hjertebank, skjelvninger eller hyperaktivitet

→ **Hvis du merker disse eller noen andre symptomer på betennelse eller infeksjon, må du søke legehjelp omgående.**

##### Mulige bivirkninger:

##### Svært vanlige bivirkninger

(disse kan ramme flere enn 1 av 10 pasienter)

- diaré, oppkast, kvalme
- svimmelhet, hodepine
- utslett
- svakhetsfølelse



*Tester kan også vise:*

- reduksjon av fosfat i blodet
- forhøyet kreatinkinase

### **Vanlige bivirkninger**

*(kan ramme opptil 1 av 10 pasienter)*

- smerter, magesmerter
- søvnproblemer, unormale drømmer
- fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider, oppblåsthet, flatulens
- utslett (inkludert røde flekker og steder iblant med blemmer eller hevelser i huden), som kan være allergiske reaksjoner, kløe, endret hudfarge, inkludert mørkere hudflekker.
- andre overfølsomhetsreaksjoner, som tungpusthet, hovenhet eller svimmelhet

*Tester kan også vise:*

- lavt antall hvite blodlegemer (en reduksjon i antallet hvite blodlegemer kan gjøre deg mer mottakelig for infeksjoner)
- økt triglyseridnivå (fettsyrer), økt mengde av gallepigment eller sukker i blodet
- problemer med lever og bukspyttkjertel

### **Mindre vanlige bivirkninger**

*(kan ramme opptil 1 av 100 pasienter)*

- smerter i magen (forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen)
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals
- anemi (lavt antall røde blodlegemer)
- nedbrytning av muskler, muskelsmerter eller –svakhet som kan inntreffe på grunn av skader på nyrenes tubulære celler

*Tester kan også vise:*

- nedsatt mengde kalium i blodet
- økt kreatininnivå i blod
- endringer i urinen

### **Sjeldne bivirkninger**

*(disse kan ramme opptil 1 av 1000 pasienter)*

- melkesyreacidose (se *Mulige bivirkninger*)
- fettlever
- gul hud eller øyne, kløe, eller smerter i magen som forårsakes av betennelse i leveren
- betennelse i nyrene, store mengder urin og tørsthetsfølelse, nyresvikt, skader på nyrenes tubulære celler. Legen din kan ta blodprøver for å se om nyrene dine fungerer ordentlig.
- oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat)
- ryggsmertor forårsaket av nyreproblemer

Skader på nyrenes tubulære celler kan være assosiert med nedbrytning av muskler, oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat), muskelsmerter, muskelsvakhet og nedsatte mengder med kalium eller fosfat i blodet

→ **Hvis du merker noen av bivirkningene i listen ovenfor eller hvis en av bivirkningene skulle bli alvorlig, må du rådføre deg med lege eller apotek.**

Hyppigheten av de følgende bivirkningene er ikke kjent.

- **Benproblemer.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling som emtricitabin/tenofoviridisoproksil kan utvikle en bensykdom som kalles *osteonekrose* (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Å ta dette legemidlet over lang tid, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, å ha et svært svakt immunforsvar og å være overvektig kan være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er:

- leddstivhet
- verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder)
- bevegelingsproblemer

→ **Rådfør deg med lege hvis du merker noen av disse symptomene.**

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV-legemidler. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

#### *Blisterpakninger*

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalblister for å beskytte mot fuktighet og lys.

#### *Flaske*

Oppbevares ved høyst 30°C.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet og lys.

Holdbarhet etter åpning av flasken: 1 måned

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- Virkestoffer er emtricitabin og tenofovirdisoproksil.  
Hver filmdrasjerte Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.-tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (tilsvarende 300,7 mg tenofovirdisoproksilsuksinat eller 136 mg tenofovir).
- Andre innholdsstoffer er:  
*Tablettkjerne:* pregelatinisert stivelse, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstearylfumarat, stearinsyre.  
*Filmdrasjering:* hypromellose 5 cP, titandioksid (E171), makrogol, indigokarmin aluminiumlakk (E132). Se avsnitt 2 «Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inneholder laktose».

#### **Hvordan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ser ut og innholdet i pakningen**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. filmdrasjerte tabletter (tabletter) er ovale, blå bikonvekse tabletter med målene 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. leveres i esker med 28 og 84 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. leveres også i flasker med 30 tabletter med en lukkeanordning av plast med integrert tørkemiddel av silikagel som hjelper til å beskytte tablettene dine.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 flaske med 30 filmdrasjerte tabletter og 90 (3 flasker med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen:**

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

**Tilvirker:**

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 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

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

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

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.