

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralafenamidmonofumarat svarende til 10 mg tenofoviralafenamid.

200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralafenamidmonofumarat svarende til 25 mg tenofoviralafenamid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

Grå, filmovertrukne, rektangulære, bikonvekse tabletter med skrå kant (ca. 15 mm x 7 mm), præget med "ET 1" på den ene side af tabletten og med V på den anden side

200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Blå, filmovertrukne, rektangulære, bikonvekse tabletter med skrå kant (ca. 15 mm x 7 mm), præget med "ET 2" på den ene side af tabletten og med V på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er indiceret i kombination med andre antiretrovirale stoffer til behandling af voksne og unge (i alderen 12 år og ældre, med en legemsvægt på mindst 35 kg), som er inficerede med humant immundefekt virus type 1 (hiv-1) (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis skal administreres som vist i tabel 1.

Tabel 1: Dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris i henhold til behandlingsregime for hiv med et tredje stof

Dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris	Tredje stof i behandlingsregime for hiv (se pkt. 4.5)
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg én gang dagligt	Atazanavir sammen med ritonavir eller cobicistat Darunavir sammen med ritonavir eller cobicistat ¹ Lopinavir sammen med ritonavir
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/25 mg én gang dagligt	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapin, rilpivirin, raltegravir

¹ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg i kombination med darunavir 800 mg og cobicistat 150 mg, administreret som en fastdosis kombinationstablet, blev undersøgt hos behandlingsnaive personer, se pkt. 5.1.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris inden for 18 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris i mere end 18 timer, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, skal der tages en ny tablet.

Ældre

Dosisjustering af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris er ikke nødvendig hos voksne og unge (i alderen mindst 12 år og med en legemsvægt på mindst 35 kg) med en estimeret kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bør seponeres hos patienter med en estimeret CrCl , der falder til under 30 ml/min under behandling (se pkt. 5.2).

Dosisjustering af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris er ikke nødvendig hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret $\text{CrCl} < 15$ ml/min) i kronisk hæmodialyse. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bør generelt undgås, men kan dog anvendes til patienter, hos hvem de potentielle fordele vurderes at opveje de potentielle risici (se pkt. 4.4 og 5.2). På dage med hæmodialyse, skal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris administreres efter fuldført hæmodialysebehandling.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris anbefales ikke til patienter med en estimeret $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min og < 30 ml/min, eller < 15 ml/min, som ikke er i kronisk hæmodialyse, da Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris' sikkerhed hos disse populationer ikke er klarlagt.

Der er ingen tilgængelige data til at lave dosisanbefalinger hos børn under 18 år med nyresygdom i slutstadiet.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Emtricitabins/tenofoviralafenamids sikkerhed og virkning hos børn under 12 år, eller der vejer < 35 kg, er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skal tages én gang dagligt, sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). Det anbefales, at den filmovertrukne tablet ikke tygges eller knuses på grund af den bitre smag.

For patienter, som ikke er i stand til at sluge tabletten hel, kan tabletten deles halvt over, og begge halvdele tages lige efter hinanden, så den fulde dosis tages med det samme.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv- og hepatitis B- eller C-virus

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris' sikkerhed og virkning hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv-1- og hepatitis C-virus (HCV) er ikke klarlagt.

Tenofovir alafenamid er aktiv mod hepatitis B-virus (HBV). Seponering af behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV, kan forekomme i forbindelse med svær, akut eksacerbation af hepatitis. Patienter med hiv-infektion, som samtidig er inficerede med HBV, og som ophører med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, bør monitoreres tæt med opfølgning både klinisk og i laboratoriet i mindst adskillige måneder efter, behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ophører.

Leversygdom

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris' sikkerhed og virkning hos patienter med signifikant underliggende leversygdom er ikke klarlagt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART, *combination antiretroviral therapy*), og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal seponering overvejes eller at foretage et ophold i behandlingen.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingssguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt.

Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionen har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitochondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i tilfælde af immunreakivering. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår, er imidlertid variabel, og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Patienter med hiv-1, der indeholder mutationer

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis bør undgås hos behandlingserfarne patienter, hvor hiv-1 indeholder K65R-mutationen (se pkt. 5.1).

Trippel nukleosidbehandling

Der har været rapporter om en stor hyppighed af virologiske svigt og fremkomst af resistens på et tidligt stadium, når tenofovirdisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir samt lamivudin og didanosin som et regime med behandling én gang dagligt. Derfor er det muligt, at de samme problemer vil ses, når Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis administreres sammen med en tredje nukleosidanalogue.

Opportunistiske infektioner

Patienter, som får Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis eller anden antiretroviral behandling, har fortsat risiko for opportunistiske infektioner eller andre hiv-relaterede komplikationer, og bør derfor følges nøje af læger med erfaring i behandlingen af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Osteonekrose

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

Nefrotoksicitet

Tilfælde af nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt og proksimal renal tubulopati er blevet rapporteret med produkter indeholdende tenofoviralafenamid efter markedsføring. En mulig risiko for nefrotoksicitet som følge af kronisk eksponering over for lave niveauer af tenofovir fra doseringen med tenofoviralafenamid kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at evaluere nyrefunktionen hos alle patienter før eller ved påbegyndelse af behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, samt at monitorere den under behandlingen hos alle patienter, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Hos patienter, som udvikler klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen eller evidens for proksimal renal tubulopati, bør seponering af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris overvejes.

Patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bør generelt undgås, men kan anvendes hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.2). I et studie med emtricitabin + tenofovir alafenamid kombineret med elvitegravir + cobicistat som fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) hos hiv-1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse opretholdtes effekten til og med 48 uger, men eksponering for emtricitabin var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Skønt der ikke identificeredes nye sikkerhedsproblemer, er implikationerne af øget eksponering for emtricitabin stadig usikre (se pkt. 4.8 og 5.2).

Samtidig administration af andre lægemidler

Den samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris anbefales ikke sammen med visse antikonvulsiva (f.eks. carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin), antimykobakterielle lægemidler (f.eks. rifampicin, rifabutin, rifapentin), prikbladet perikum og andre hiv proteasehæmmere (PI'er) end atazanavir, lopinavir og darunavir (se pkt. 4.5).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bør ikke administreres samtidigt med lægemidler, som indeholder tenofovir alafenamid, tenofovir disoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bør ikke administreres samtidigt med lægemidler, som indeholder tenofovir alafenamid, tenofovir disoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Emtricitabin

In vitro- og kliniske farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier har vist, at risikoen for CYP-medierede interaktioner, der involverer emtricitabin og andre lægemidler, er lav. Samtidig administration af emtricitabin og lægemidler, der elimineres ved aktiv tubulær sekretion, kan øge koncentrationerne af emtricitabin og/eller det samtidigt administrerede lægemiddel. Lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen, kan øge koncentrationerne af emtricitabin.

Tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid transporteres af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP). Lægemidler, der påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten kraftigt, kan føre til ændringer i tenofovir alafenamids absorption. Lægemidler, der inducerer P-gp-aktivitet (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital) forventes at nedsætte absorptionen af tenofovir alafenamid, hvilket fører til en nedsat plasmakoncentration af tenofovir alafenamid, hvilket kan forårsage en svigtende terapeutisk virkning af emtricitabin/tenofovir alafenamid samt udvikling af resistens. Samtidig administration af emtricitabin/tenofovir alafenamid med andre lægemidler, der hæmmer P-gp- og

BCRP-aktiviteten (f.eks. cobicistat, ritonavir, ciclosporin) forventes at øge absorptionen og plasmakoncentrationen af tenofovir alafenamid. Baseret på data fra et *in vitro*-studie forventes samtidig administration af tenofovir alafenamid og xanthinoxidasehæmmere (f.eks. febuxostat) ikke at øge den systemiske eksponering over for tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamid er ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det er ikke en hæmmer eller inducer af CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamid er et substrat for OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Fordelingen af tenofovir alafenamid i kroppen kan påvirkes af aktiviteten af OATP1B1 og OATP1B3.

Andre interaktioner

Tenofovir alafenamid er ikke en hæmmer af humant uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vitro*. Det er ukendt, om tenofovir alafenamid er en hæmmer af andre UGT-enzymmer. Emtricitabin hæmmede ikke glucuronidationsreaktionen af et non-specifikt UGT substrat *in vitro*.

Interaktioner mellem emtricitabin/tenofovir alafenamid-komponenterne og mulige samtidigt administrerede lægemidler ses i tabel 2 (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔"). De beskrevne interaktioner er baseret på studier udført med emtricitabin/tenofovir alafenamid eller emtricitabin/tenofovir alafenamid-komponenterne som individuelle stoffer og/eller i kombination, eller de er mulige lægemiddelinteraktioner, der kan forekomme med emtricitabin/tenofovir alafenamid.

Tabel 2: Interaktion mellem Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris' individuelle komponenter og andre lægemidler

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol Itraconazol	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris' indholdsstoffer. Samtidig administration af ketoconazol eller itraconazol, som er kraftige P-gp-hæmmere, forventes at øge plasmakoncentrationerne af tenofovir alafenamid.	Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris er 200/10 mg én gang dagligt.
Fluconazol Isavuconazol	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris' indholdsstoffer. Samtidig administration af fluconazol eller isavuconazol kan øge plasmakoncentrationerne af tenofovir alafenamid.	Dosering i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis' indholdsstoffer. Samtidig administration af rifampicin, rifabutin og rifapentin, som alle er P-gp-inducere, kan reducere plasmakoncentrationerne af tenofoviralafenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis og rifabutin, rifampicin eller rifapentin anbefales ikke.
Lægemidler mod hepatitis C-virus		
Ledipasvir (90 mg én gang dagligt)/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt), emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofoviralafenamid (10 mg én gang dagligt) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{max}: ↑ 65 % C_{min}: ↑ 93 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{max}: ↑ 29 % Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Dosisjustering af ledipasvir eller sofosbuvir er ikke nødvendig. Dosering Descovy/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
Ledipasvir (90 mg én gang dagligt)/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt), emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofoviralafenamid (25 mg én gang dagligt) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔	Dosisjustering af ledipasvir eller sofosbuvir er ikke nødvendig. Doser Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
Sofosbuvir (400 mg én gang dagligt)/velpatasvir (100 mg én gang dagligt), emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofovir alafenamid (10 mg én gang dagligt) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔ Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 % Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %	Dosisjustering af sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir er ikke nødvendig. Doser Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg én gang dagligt) ⁷ /emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofovir alafenamid (10 mg én gang dagligt) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 % Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg én gang dagligt) ⁷ /emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofovir alafenamid (25 mg én gang dagligt) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %	Dosisjustering af sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir er ikke nødvendig. Doser Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Hiv-proteasehæmmere		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg én gang dagligt), tenofovir alafenamid (10 mg)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 75 % C_{max}: ↑ 80 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang dagligt.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg én gang dagligt), tenofovir alafenamid (10 mg)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 91 % C_{max}: ↑ 77 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang dagligt.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg én gang dagligt), tenofovir alafenamid (25 mg én gang dagligt) ⁵	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224 % C_{max}: ↑ 216 % C_{min}: ↑ 221 % Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang dagligt.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
Darunavir/ritonavir (800/100 mg én gang dagligt), tenofovir alafenamid (10 mg én gang dagligt)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang dagligt.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg én gang dagligt), tenofovir alafenamid (10 mg én gang dagligt)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang dagligt.
Tipranavir/ritonavir	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis' komponenter. Tipranavir/ritonavir fører til P-gp-induktion. Tenofovir alafenamid-eksponeringen forventes at falde, når tipranavir/ritonavir anvendes i kombination med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis.	Samtidig administration med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis anbefales ikke.
Andre proteasehæmmere	Virkningen er ukendt.	Der foreligger ingen data til at give doseringsanbefalinger ved samtidig administration med andre proteasehæmmere.
Andre hiv-antiretrovirale lægemidler		
Dolutegravir (50 mg én gang dagligt), tenofovir alafenamid (10 mg én gang dagligt) ³	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/25 mg én gang dagligt.
Rilpivirin (25 mg én gang dagligt), tenofovir alafenamid (25 mg én gang dagligt)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/25 mg én gang dagligt.
Efavirenz (600 mg én gang dagligt), tenofovir alafenamid (40 mg én gang dagligt) ⁴	Tenofovir alafenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 %	Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/25 mg én gang dagligt.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
Maraviroc Nevirapin Raltegravir	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis' indholdsstoffer. Det forventes ikke, at eksponering over for tenofovir alafenamid påvirkes af maraviroc, nevirapin eller raltegravir, og det forventes heller ikke at påvirke metaboliske veje og udskillelsesveje relevante for maraviroc, nevirapin eller raltegravir.	Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/25 mg én gang dagligt.
ANTI-KONVULSIVA		
Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis' komponenter. Samtidig administration af oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin, som alle er P-gp-inducere, kan reducere plasmakonzentrationerne af tenofovir alafenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis og oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin anbefales ikke.
Carbamazepin (titreret fra 100 mg til 300 mg to gange dagligt), emtricitabin/tenofovir alafenamid (200 mg/25 mg én gang dagligt) ^{5,6}	Tenofovir alafenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Samtidig administration af carbamazepin, en P-gp-inducer, reducerer plasmakonzentrationerne af tenofovir alafenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis og carbamazepin anbefales ikke.
ANTI-DEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg én gang dagligt), tenofovir alafenamid (10 mg én gang dagligt) ³	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 %	Dosisjustering af sertralin er ikke nødvendig. Dosering i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis' indholdsstoffer. Samtidig administration af prikbladet perikum, en P-gp-inducer, kan reducere plasmakonzentrationerne af tenofovir alafenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis og prikbladet perikum anbefales ikke.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis' indholdsstoffer. Samtidig administration af ciclosporin, en kraftig P-gp-hæmmer, forventes at øge plasmakoncentrationerne af tenofovir alafenamid.	Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang dagligt.
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gang dagligt), ethinylestradiol (0,025 mg en gang dagligt), emtricitabin/tenofovir alafenamid (200/25 mg en gang dagligt) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering af norgestimat/ethinylestradiol er ikke nødvendig; doser Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Oralt administreret midazolam (2,5 mg enkeltdosis), tenofovir alafenamid (25 mg én gang dagligt)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering af midazolam er ikke nødvendig; doser Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
Intravenøst administreret midazolam (1 mg enkeltdosis), tenofovir alafenamid (25 mg én gang dagligt)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Når der er angivet doser, er det de doser, der er anvendt i kliniske lægemiddelinteraktionsstudier.

² Når data er tilgængelige fra lægemiddelinteraktionsstudier.

³ Studiet blev udført med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid fastdosis kombinationstablet.

⁴ Studiet blev udført med emtricitabin/rilpivirin/tenofovir alafenamid fastdosis kombinationstablet.

⁵ Studiet blev udført med emtricitabin/tenofovir alafenamid.

⁶ Emtricitabin/ tenofovir alafenamid blev taget sammen med mad i dette studie.

⁷ Studie udført med yderligere 100 mg voxilaprevir for at opnå de voxilaprevir-eksponeringer, der forventes hos HCV-inficerede patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af emtricitabin/tenofovir alafenamid eller dets indholdsstoffer hos gravide kvinder. Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af tenofovir alafenamid til gravide kvinder. Data fra et stort antal gravide kvinder (mere end 1.000) indikerer imidlertid ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af emtricitabin hvad angår fertilitetsparametre, graviditet, føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling. Studier af tenofovir alafenamid fra dyr har ikke vist evidens for skadelige virkninger på fertilitetsparametre, graviditet eller føtal udvikling (se pkt. 5.3).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om tenofovir alafenamid udskilles i human mælk. Emtricitabin udskilles i human mælk. Det er blevet vist i dyrestudier, at tenofovir udskilles i mælk.

Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af emtricitabin og tenofovir på det ammede barn. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris må derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertilitet fra anvendelsen af emtricitabin/tenofovir alafenamid til mennesker. I dyrestudier var der ingen virkning af emtricitabin og tenofovir alafenamid på parrings- eller fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør informeres om, at svimmelhed er blevet indberettet under behandling med emtricitabin/tenofovir alafenamid.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkninger er baseret på sikkerhedsdata fra alle fase 2- og 3-studier, hvor hiv-1-inficerede patienter fik lægemidler, der indeholdt emtricitabin og tenofovir alafenamid samt på erfaringer efter markedsføring. I kliniske studier med behandlingsnaive voksne patienter, der fik emtricitabin og tenofovir alafenamid sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet med elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovir alafenamid (som fumarat) 10 mg (E/C/F/TAF) til og med 144 uger, var de hyppigst indberettede bivirkninger diarré (7 %), kvalme (11 %) og hovedpine (6 %).

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne i tabel 3 er opstillet pr. systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 3: Bivirkninger i tabelform¹

Hyppighed	Bivirkning
<i>Blod og lymfesystem</i>	
Ikke almindelig:	anæmi ²
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
Almindelig:	unormale drømme
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig:	hovedpine, svimmelhed

Hyppighed	Bivirkning
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelig:	kvalme
Almindelig:	diarré, opkastning, abdominalsmerter, flatulens
Ikke almindelig:	dyspepsi
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Almindelig:	udslæt
Ikke almindelig:	angioødem ^{3, 4} , pruritus, urticaria ⁴
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Ikke almindelig:	artralgi
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Almindelig:	træthed

¹ Med undtagelse af angioødem, anæmi og urticaria (se fodnote 2, 3 og 4) blev alle bivirkninger identificeret fra kliniske studier med præparater, der indeholdt F/TAF. Hyppighederne blev afledt fra fase 3 E/C/F/TAF kliniske studier hos 866 behandlingsnaive voksne patienter til og med 144 ugers behandling (GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111).

² Denne bivirkning blev ikke observeret i kliniske studier med F/TAF-indeholdende præparater, men blev identificeret i kliniske studier eller fra erfaring efter markedsføring for emtricitabin ved anvendelse sammen med andre antiretrovirale midler.

³ Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring for lægemidler indeholdende emtricitabin.

⁴ Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågning efter markedsføring for lægemidler indeholdende tenofovirafenamid.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår er imidlertid variabel, og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

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

Ændringer i laboratorieprøver for lipider

I studier med behandlingsnaive patienter blev der observeret stigninger fra *baseline* i begge behandlingsgrupper, der indeholdt tenofovirafenamidfumarat og tenofovirdisoproxilfumarat, for de fastende lipidparametre total kolesterol, direkte lavdensitets-lipoprotein (LDL)- og højdensitets-lipoprotein (HDL)-kolesterol og triglycerider ved uge 144. Den mediane stigning fra *baseline* for disse parametre var større i gruppen med E/C/F/TAF sammenlignet med gruppen med elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) ved uge 144 ($p < 0,001$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne for fastende total kolesterol, direkte LDL- og HDL-kolesterol samt triglycerider). Den mediane (Q1, Q3) ændring fra *baseline* i forholdet mellem total kolesterol og HDL-kolesterol ved uge 144 var 0,2 (-0,3; 0,7) i gruppen med E/C/F/TAF og 0,1 (-0,4; 0,6) i gruppen med E/C/F/TDF ($p = 0,006$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne).

I et studie med virologisk suppresserede patienter, der skiftede fra emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat til emtricitabin/tenofovirafenamid samtidig med, at de fortsatte med det tredje antiretrovirale middel (studie GS-US-311-1089), blev der set stigning fra *baseline* i de fastende lipidparametre total-kolesterol, direkte LDL-kolesterol og triglycerider i emtricitabin/tenofovirafenamid-armen sammenlignet med kun små ændringer i emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat-armen ($p \leq 0,009$ for forskellen mellem grupperne i ændringer i forhold til *baseline*). Der var kun små ændringer i forhold til *baseline* i mediane fastende værdier for

HDL-kolesterol og glucose eller i forholdet mellem fastende total-kolesterol og HDL-kolesterol i de 2 behandlingsarme ved uge 96. Ingen af ændringerne blev vurderet at være klinisk relevante.

I et studie med virologisk suppresserede voksne patienter, der skiftede fra abacavir/lamivudin til emtricitabin/tenofoviralfenamid samtidig med, at de fortsatte med det tredje antiretrovirale middel (studie GS-US-311-1717), var der en minimal ændring i lipidparametre.

Metaboliske parametre

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

Pædiatrisk population

Sikkerheden af emtricitabin og tenofoviralfenamid blev evalueret til og med 48 uger i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-0106), hvor hiv-1-inficerede, behandlingsnaive pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år fik emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Sikkerhedsprofilen for emtricitabin og tenofoviralfenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat hos 50 unge patienter lignede den for voksne (se pkt. 5.1).

Andre særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Sikkerheden af emtricitabin og tenofoviralfenamid blev evalueret til og med 144 uger i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-0112), hvor 248 hiv-1-inficerede patienter, der enten var behandlingsnaive (n = 6) eller virologisk suppresserede (n = 242) med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed via Cockcroft-Gault-metoden [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) fik emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Sikkerhedsprofilen hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion lignede den for patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.1).

Sikkerheden af emtricitabin og tenofoviralfenamid blev evalueret til og med 48 uger i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm (GS-US-292-1825), hvor 55 hiv-1-inficerede patienter, der var virologisk suppresserede med nyresygdom i slutstadiet (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse fik emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Der identificeredes ikke nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (se pkt. 5.2).

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV

Sikkerheden af emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) blev evalueret hos 72 patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, som fik behandling mod hiv i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-1249) til og med uge 48, hvor patienter skiftede fra et andet antiretroviralt regime (som inkluderede tenofoviridisoproxilfumarat [TDF] hos 69 ud af 72 patienter) til E/C/F/TAF. Baseret på disse begrænsede data lignede sikkerhedsprofilen for emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv/HBV, den for patienter med hiv-1-monoinfektion (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8). Behandling af overdosering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

Emtricitabin kan fjernes ved hæmodialyse, der fjerner ca. 30 % af emtricitabindosis i løbet af en 3 timers dialyseperiode, der starter inden for 1,5 timer efter emtricitabindosering. Tenofovir fjernes effektivt ved hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på ca. 54 %. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug; antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR17.

Virkningsmekanisme

Emtricitabin er en nukleosid-revers transkriptasehæmmer (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) og nukleosidanalog af 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleres af celleenszymer til at danne emtricitabintriphosphat. Emtricitabintriphosphat hæmmer hiv-replikation via indbygning i viralt deoxyribonukleinsyre (dna) af hiv-revers transkriptase (RT), hvilket resulterer i dna-kædeblokering. Emtricitabin har aktivitet mod hiv-1-, hiv-2- og HBV.

Tenofoviralafenamid er en nukleotid-revers transkriptasehæmmer (NtRTI, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) og et fosphonamidat-prodrug for tenofovir (2'-deoxyadenosinmonophosphat-analog). Tenofoviralafenamid er permeabelt i cellerne, og som følge af en øget plasmastabilitet og intracellulær aktivering via hydrolyse af cathepsin A er tenofoviralafenamid mere effektivt end tenofovirdisoproxilfumarat til at koncentrere tenofovir i perifere mononukleære blodceller (PBMc'er, *peripheral blood mononuclear cells*) eller hiv-målceller, herunder lymfocytter og makrofager. Intracellulært tenofovir fosforyleres dernæst til den farmakologisk aktive metabolit tenofovirdiphosphat. Tenofovirdiphosphat hæmmer hiv-replikation via indbygning i viralt dna af hiv-RT, hvilket resulterer i dna-kædeblokering. Tenofovir har aktivitet mod hiv-1-, hiv-2- og HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Emtricitabin og tenofoviralafenamid viste synergistisk antiviral aktivitet i cellekultur. Ingen antagonisme med emtricitabin eller tenofoviralafenamid blev observeret ved kombination med andre antiretrovirale midler.

Den antivirale aktivitet af emtricitabin mod isolater af hiv-1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjen og PBMc'er. De 50 % effektive koncentrationsværdier (EC₅₀) for emtricitabin var i intervallet fra 0,0013 til 0,64 µM. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv-1-kladerne A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,007 til 0,075 µM) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,007 til 1,5 µM).

Den antivirale aktivitet af tenofoviralafenamid mod isolater af hiv-1 undertype B fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMc'er, primære monocyt-/makrofage celler og CD4+ T-lymfocytter. EC₅₀-værdierne for tenofoviralafenamid var i intervallet fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofoviralafenamid viste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle hiv-1-grupperne (M, N og O), herunder undertype A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,10 til 12,0 nM) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv-2 (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,91 til 2,63 nM).

Resistens

In vitro

Nedsat følsomhed for emtricitabin er forbundet med M184V/I-mutationer i hiv-1 RT.

Isolater af hiv-1 med nedsat følsomhed for tenofovirafenamid udtrykker en K65R-mutation i hiv-1 RT. Desuden blev der forbigående observeret en K70E-mutation i hiv-1 RT.

Hos behandlingsnaive patienter

I en samlet analyse af antiretroviral-naive patienter, der fik emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg), givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet i fase 3-studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111, blev der foretaget genotypebestemmelse af plasma hiv-1-isolater fra alle patienter med hiv-1-rna ≥ 400 kopier/ml ved bekræftet virologisk svigt, uge 144 eller på tidspunktet for tidlig seponering af forsøgslægemidlet. Til og med uge 144 blev der observeret udvikling af en eller flere primære emtricitabin-, tenofovirafenamid- eller elvitegravir-resistensassocierede mutationer i isolater af hiv-1 fra 12 ud af 22 patienter med evaluerbare genotypedata fra parrede isolater ved *baseline* og efter behandlingssvigt med E/C/F/TAF (12 ud af 866 patienter [1,4 %]), sammenlignet med 12 ud af 20 isolater efter behandlingssvigt fra patienter med evaluerbare genotypedata i gruppen med E/C/F/TDF (12 ud af 867 patienter [1,4 %]). I gruppen med E/C/F/TAF var de mutationer, der opstod, M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) i RT og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) i integrase. I hiv-1-isolaterne fra 12 patienter med resistensudvikling i gruppen med E/C/F/TDF var de mutationer, der opstod, M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) og L210W (n = 1) i RT og E92Q/V (n = 4) og Q148R (n = 2) og N155H/S (n = 3) i integrase. De fleste hiv-1-isolater fra patienter i begge behandlingsgrupper, der udviklede resistensmutationer over for elvitegravir i integrase, udviklede også resistensmutationer over for emtricitabin i RT.

Hos patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

I et klinisk studie med hiv-inficerede, virologisk supprimerede patienter med samtidig infektion med kronisk hepatitis B, som fik emtricitabin og tenofovirafenamid sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF), i 48 uger (GS-US-292-1249, n = 72), var 2 patienter kvalificerede til resistensanalyse. Hos disse 2 patienter blev ingen aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for nogen af komponenterne af E/C/F/TAF identificeret i hiv-1 eller HBV.

Krydsresistens hos hiv-1-inficerede, behandlingsnaive eller virologisk supprimerede patienter

Emtricitabin-resistente vira med M184V/I-substitution var krydsresistente over for lamivudin, men havde bevaret følsomhed for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

K65R- og K70E-mutationer resulterer i nedsat følsomhed for abacavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men de bevarer følsomhed for zidovudin.

Multinukleosid-resistent hiv-1 med en T69S dobbelt indsætningsmutation eller med et Q151M-mutationskompleks, der omfattede K65R, viste en nedsat følsomhed over for tenofovirafenamid.

Kliniske data

Der er ikke udført studier af virkning og sikkerhed hos behandlingsnaive patienter med emtricitabin/tenofovirafenamid.

Den kliniske virkning af emtricitabin/tenofovirafenamid blev klarlagt fra studier udført med emtricitabin og tenofovirafenamid, når det blev givet sammen med elvitegravir og cobicistat som fastdosis kombinationstabletten E/C/F/TAF.

Hiv-1-inficerede, behandlingsnaive patienter

I studie GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten emtricitabin 200 mg og tenofovirafenamid 10 mg (n = 866) én gang dagligt eller emtricitabin 200 mg +tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (n = 867) én gang dagligt, begge givet sammen med elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg som en fastdosis kombinationstablet.

Gennemsnitsalderen var 36 år (interval: 18-76), 85 % var mænd, 57 % var hvide, 25 % var sorte, og 10 % var asiater. 19 % af patienterne blev identificeret som af spansk/latinsk herkomst. Den gennemsnitlige plasma hiv1-rna ved *baseline* var 4,5 log₁₀ kopier/ml (interval: 1,3-7,0), og 23 % havde viral load ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 427 celler/mm³ (interval: 0-1.360), og 13 % havde et CD4+ celletal på < 200 celler/mm³.

E/C/F/TAF udviste statistisk superioritet ved at opnå hiv-1-rna < 50 kopier/ml, sammenlignet med E/C/F/TDF ved uge 144. Forskellen i procent var 4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %). Samlede behandlingsresultater efter 48 og 144 uger vises i tabel 4.

Tabel 4: Samlede virologiske resultater i studie GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ved uge 48 og 144^{a,b}

	Uge 48		Uge 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Hiv-1-rna < 50 kopier/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Behandlingsforskel	2,0 % (95 % CI: -0,7 % til 4,7 %)		4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %)	
Hiv-1-rna ≥ 50 kopier/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Ingen virologiske data ved uge 48- eller uge 144-vinduet	4 %	6 %	11 %	16 %
Seponerede forsøgslægemiddel som følge af AE eller død ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Seponerede forsøgslægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv-1-rna < 50 kopier/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Manglende data i tidsvinduet, men får forsøgslægemiddel	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Andel (%) patienter med hiv-1-rna < 50 kopier/ml pr. undergruppe				

	Uge 48		Uge 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Andel (%) patienter med hiv-1-rna < 50 kopier/ml pr. undergruppe				
Alder				
< 50 år	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 år	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Køn				
Mand	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Kvinde	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Etnicitet				
Sort	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Ikke sort	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Viral load ved baseline				
≤ 100.000 kopier/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100.000 kopier/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
CD4+ celletal ved baseline				
< 200 celler/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 celler/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
Hiv-1-rna < 20 kopier/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Behandlingsforskel	0,4 % (95 % CI: -3,0 % til 3,8 %)		5,4 % (95 % CI: 1,5 % til 9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat

^a Uge 48-vindue var fra dag 294 til 377 (inklusive); uge 144-vinduet var fra dag 966 til 1049 (inklusive).

^b I begge studier blev patienterne stratificeret ved *baseline* hiv-1-rna (≤ 100.000 kopier/ml, > 100.000 kopier/ml til ≤ 400.000 kopier/ml eller > 400.000 kopier/ml) ved CD4+ celletal (< 50 celler/μl, 50-199 celler/μl eller ≥ 200 celler/μl), og ved region (USA eller uden for USA).

^c Omfatter patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller 144-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en viral load på ≥ 50 kopier/ml.

^d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

^e Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

Den gennemsnitlige stigning i CD4+-celletal fra *baseline* i uge 48 var 230 celler/mm³ hos patienter, der fik E/C/F/TAF, og 211 celler/mm³ hos patienter, der fik E/C/F/TDF (p = 0,024), og 326 celler/mm³ hos patienter, der fik E/C/F/TAF, og 305 celler/mm³ hos patienter, der fik E/C/F/TDF (p = 0,06), i uge 144.

Den kliniske virkning af emtricitabin/tenofovirafenamid hos behandlingsnaive patienter blev også klarlagt fra et studie udført med emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg), når det blev givet sammen med darunavir (800 mg) og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (D/C/F/TAF). I studie GS-US-299-0102 blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten fastdosis kombinationen D/C/F/TAF én gang dagligt (n = 103) eller darunavir og cobicistat og emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat én gang dagligt (n = 50). Andelene af patienter med plasma hiv-1-rna < 50 kopier/ml og < 20 kopier/ml er vist i tabel 5.

Tabel 5: Virologiske resultater af studie GS-US-299-0102 ved uge 24 og 48^a

	Uge 24		Uge 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat og emtricitabin/ tenofovir disoproxilfumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat og emtricitabin/ tenofovir disoproxilfumarat (n = 50)
Hiv-1-rna < 50 kopier/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Behandlingsforskel	3,3 % (95 % CI: -11,4% til 18,1 %)		-6,2 % (95 % CI: -19,9 % til 7,4 %)	
Hiv-1-rna ≥ 50 kopier/ml^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Ingen virologiske data ved uge 48-vinduet	5 %	2 %	8 %	4 %
Seponerede forsøgslægemiddel som følge af AE eller død ^c	1 %	0	1 %	2 %
Seponerede forsøgslægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv-1-rna < 50 kopier/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Manglende data i tidsvinduet, men får forsøgslægemiddel	0	0	0	0
Hiv-1-rna < 20 kopier/ml	55 %	62 %	63 %	76 %
Behandlingsforskel	-3,5% (95 % CI: -19,8 % til 12,7 %)		-10,7 % (95 % CI: -26,3 % til 4,8 %)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid

^a Uge 48-vinduet var fra dag 294 til 377 (inklusive).

^b Omfatter patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en viral load på ≥ 50 kopier/ml.

^c Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

^d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

Hiv-1-inficerede, virologisk supprimerede patienter

I studie GS-US-311-1089 blev virkningen og sikkerheden ved skift fra

emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat til emtricitabin/tenofoviralafenamid, mens det tredje antiretrovirale stof blev fortsat, evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet studie af virologisk supprimerede hiv-1-inficerede voksne (n = 663). Patienterne skal have haft stabil suppression (hiv-1-rna < 50 kopier/ml) i deres regime ved *baseline* i mindst 6 måneder og have hiv-1 uden resistensmutationer for emtricitabin eller tenofoviralafenamid, før de indgik i studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 enten til et skift til emtricitabin/tenofoviralafenamid (n = 333) eller blev på deres regime indeholdende emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat ved *baseline* (n = 330). Patienterne blev stratificeret ved klassen for det tredje stof i deres tidligere behandlingsregime. Ved *baseline* fik 46 % af patienter emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat i kombination med en boosted PI og 54 % af patienterne fik emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat i kombination med et ikke boosted tredje stof.

Behandlingsresultaterne for studie GS-US-311-1089 til og med uge 48 og 96 vises i tabel 6.

Tabel 6: Virologiske resultater af studie GS-US-311-1089 ved uge 48^a og 96^b

	Uge 48		Uge 96	
	Regime indeholdende emtricitabin/tenofovirafenamid (n = 333)	Regime indeholdende emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (n = 330)	Regime indeholdende emtricitabin/tenofovirafenamid (n = 333)	Regime indeholdende emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (n = 330)
Hiv-1-rna < 50 kopier/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Behandlingsforskel	1,3% (95 % CI: -2,5 % til 5,1 %)		-0,5 % (95 % CI: -5,3 % til 4,4 %)	
Hiv-1-rna ≥ 50 kopier/ml^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Ingen virologiske data ved uge 48- eller 96-vinduet	5 %	5 %	9 %	10 %
Seponerede forsøgslægemiddel som følge af AE eller død ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Seponerede forsøgslægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv-1-rna < 50 kopier/ml ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
Manglende data i tidsvinduet, men får forsøgslægemiddel	< 1 %	0	0	< 1 %
Andel (%) patienter med hiv-1-rna < 50 kopier/ml pr. tidligere behandlingsregime				
Boostede PI'er	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Andre tredje stoffer	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

PI = proteasehæmmer

^a Uge 48-vinduet var fra dag 294 til 377 (inklusive).

^b Uge 96-vinduet var fra dag 630 til 713 (inklusive).

^c Omfatter patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller uge 96-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en viral load på ≥ 50 kopier/ml.

^d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

^e Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

I studie GS-US-311-1717 blev patienter, som var virologisk suppresserede (hiv-1-rna < 50 kopier/ml) i deres regime indeholdende abacavir/lamivudin i mindst 6 måneder, randomiseret i forholdet 1:1 enten til et skift til emtricitabin/tenofovirafenamid (n = 280), mens de fortsatte med det tredje stof ved *baseline* eller blev på deres *baseline* regime indeholdende abacavir/lamivudin (n = 276).

Patienterne blev stratificeret ved klassen for det tredje stof i deres tidligere behandlingsregime. Ved *baseline* fik 30 % af patienter abacavir/lamivudin i kombination med en boosted PI og 70 % af patienterne fik abacavir/lamivudin i kombination med et ikke boosted tredje stof. De virologiske succesrater ved uge 48 var: Regime indeholdende emtricitabin/tenofovirafenamid: 89,7 % (227 af 253 patienter); Regimen indeholdende abacavir/lamivudin: 92,7 % (230 af 248 patienter). Ved uge 48 var skift til et regime indeholdende emtricitabin/tenofovirafenamid non-inferiørt i forhold til at blive på et *baseline* regime indeholdende abacavir/lamivudin til at vedligeholde hiv-1-rna < 50 kopier/ml.

Hiv-1-inficerede patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion

I studie GS-US-292-0112 blev virkning og sikkerhed af emtricitabin og tenofoviralfenamid evalueret i et ublindt klinisk studie, hvor 242 hiv-1-inficerede patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) blev skiftet til emtricitabin og tenofoviralfenamid (10 mg), givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Patienterne var virologisk suppresserede (hiv-1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder, før de skiftede.

Gennemsnitsalderen var 58 år (interval: 24-82) med 63 patienter (26 %), som var ≥ 65 år. 79 % var mænd, 63 % var hvide, 18 % var sorte og 14 % var asiater. 13 % procent af patienterne blev identificeret som af spansk/latinsk herkomst. Ved *baseline* var median eGFR 56 ml/min, og 33 % af patienterne havde en eGFR fra 30 til 49 ml/min. Det gennemsnitlige CD4⁺ celletal ved *baseline* var 664 celler/mm³ (interval: 126-1.813).

Ved uge 144 havde 83,1 % (197/237 patienter) stadig hiv-1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til emtricitabin og tenofoviralfenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet.

I studie GS-US-292-1825 blev virkning og sikkerhed af emtricitabin og tenofoviralfenamid, givet i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet, evalueret i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm, hvor 55 hiv-1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse i mindst 6 måneder, inden de skiftede til emtricitabin og tenofoviralfenamid, fik elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Patienterne var virologisk suppresserede (hiv-1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder, før de skiftede.

Gennemsnitsalderen var 48 år (interval: 23-64). 76 % af patienterne var mænd, 82 % var sorte og 18 % var hvide. Femten procent af patienterne identificerede sig som af spansk/latinsk herkomst. Det gennemsnitlige CD4⁺ celletal ved *baseline* var 545 celler/mm³ (interval: 205-1473). Ved uge 48 havde 81,8 % (45/55 patienter) stadig hiv-1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til emtricitabin og tenofoviralfenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Der var ingen klinisk signifikante ændringer i fastende laboratorieprøver for lipider hos patienter, som skiftede.

Patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

Sikkerheden og virkningen af emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) blev evalueret i det ublindede studie GS-US-292-1249 hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv-1 og kronisk hepatitis B. 69 ud af de 72 patienter havde tidligere fået TDF-baseret antiretroviral behandling. Ved starten af behandlingen med E/C/F/TAF havde 72 patienter været hiv-supprimerede (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder med eller uden suppression af HBV DNA, og de havde kompenseret leverfunktion. Gennemsnitsalderen var 50 år (interval: 28-67), 92 % af patienterne var mænd, 69 % var hvide, 18 % var sorte, og 10 % var asiater. Det gennemsnitlige CD4⁺ celletal ved *baseline* var 636 celler/mm³ (interval: 263-1498). 86 procent af patienterne (62/72) var HBV-supprimerede (HBV DNA < 29 IE/ml), og 42 % (30/72) var HBeAg-positive ved *baseline*.

Ud af de patienter, som var HBeAg-positive ved *baseline*, opnåede 1/30 (3,3 %) serokonvertering til anti-HBe ved uge 48. Ud af de patienter, som var HBsAg-positive ved *baseline*, opnåede 3/70 (4,3 %) serokonvertering til anti-HBs ved uge 48.

Ved uge 48 havde 92 % af patienterne (66/72) stadig hiv-1 RNA < 50 kopier/ml efter skift til emtricitabin og tenofoviralfenamid administreret sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Den gennemsnitlige ændring i CD4⁺ celletal i forhold til *baseline* ved uge 48 var -2 celler/mm³. 92 procent (66/72 patienter) havde HBV DNA < 29 IE/ml ved brug af analyse, hvor manglende data = svigt ved uge 48. Ud af de 62 patienter, som var HBV-supprimerede ved *baseline*, forblev 59 suppresserede, og 3 havde manglende data. Ud af de 10 patienter, som ikke var suppresserede ved *baseline* (HBV DNA ≥ 29 IE/ml), blev 7 suppresserede, 2 forblev detekterbare, og 1 havde manglende data.

Der er begrænsede kliniske data vedrørende brugen af E/C/F/TAF hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, som er behandlingsnaive.

Ændringer i målinger af knoglemineraltæthed

I studier af behandlingsnaive patienter var emtricitabin og tenofovirafenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet forbundet med mindre reduktioner i knoglemineraltætheden (BMD [bone marrow density]) sammenlignet med E/C/F/TDF til og med 144 ugers behandling, målt ved *dual energy X ray absorptiometry* [DXA]-analyse af hofte (gennemsnitlig ændring: -0,8 % vs. -3,4 %, $p < 0,001$) og lænderyggen (gennemsnitlig ændring: -0,9 % vs. -3,0 %, $p < 0,001$). I et separat studie var emtricitabin og tenofovirafenamid, givet sammen med darunavir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet også forbundet med mindre reduktioner i knoglemineraltæthed BMD (målt ved DXA-analyse af hofte og lænderyggen) til og med 48 ugers behandling, sammenlignet med darunavir, cobicistat, emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat.

I et studie med virologisk suppresserede voksne patienter blev forbedringer i BMD bemærket gennem 96 uger efter skift til emtricitabin/tenofovirafenamid fra et TDF-baseret regime, sammenlignet med minimale ændringer ved fastholdelse af det TDF-baserede regime, målt ved DXA-analyse af hofte (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 1,9 % vs. -0,3 %, $p < 0,001$) og lænderyg (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 2,2 % vs. -0,2 %, $p < 0,001$).

I et studie med virologisk suppresserede voksne patienter skiftede BMD ikke væsentligt til og med 48 uger efter skift til emtricitabin/tenofovirafenamid fra et regime indeholdende abacavir/lamivudin sammenlignet med fastholdelse af det abacavir/lamivudin-baserede regime, målt ved DXA-analyse af hofte (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 0,3 % vs. 0,2 %, $p = 0,55$) og lænderyg (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 0,1 % vs. $< 0,1$ %, $p = 0,78$).

Ændringer i målinger af nyrefunktionen

I studier af behandlingsnaive patienter var emtricitabin og tenofovirafenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet til og med 144 uger forbundet med en mindre påvirkning af renale sikkerhedsparametre (målt efter 144 ugers behandling ved $eGFR_{CG}$ og forhold mellem protein og kreatinin i urinen og efter 96 ugers behandling ved forhold mellem albumin og kreatinin i urinen) sammenlignet med E/C/F/TDF. Til og med 144 ugers behandling fik ingen forsøgspersoner seponeret E/C/F/TAF på grund af behandlingsrelaterede renale bivirkninger, sammenlignet med 12 forsøgspersoner, der fik seponeret E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

I et separat studie med behandlingsnaive patienter var emtricitabin og tenofovirafenamid givet sammen med darunavir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet forbundet med en mindre påvirkning af de renale sikkerhedsparametre til og med 48 ugers behandling sammenlignet med darunavir og cobicistat givet sammen med emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (se også pkt. 4.4).

I et studie med virologisk suppresserede voksne patienter var målinger af tubulær proteinuri tilsvarende hos patienter, der skiftede til et regime indeholdende emtricitabin/tenofovirafenamid sammenlignet med patienter, som blev på et abacavir/lamivudin-baseret regime ved *baseline*. I uge 48 var den gennemsnitlige procentvise ændring i urinretinolbindende protein til kreatininforhold 4 % i emtricitabin/tenofovirafenamid-gruppen og 16 % hos dem, som blev på et abacavir/lamivudin-baseret regimen; og i urin var forholdet af beta 2-mikroglobulin til kreatinin 4 % vs. 5 %.

Pædiatrisk population

I studie GS-US-292-0106 blev virkningen, sikkerheden og farmakokinetikken af emtricitabin og tenofovirafenamid evalueret i et ublindt studie, hvor 50 hiv-1-inficerede, behandlingsnaive unge fik emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg), givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 15 år (interval: 12-17 år), og 56 % var kvinder, 12 % var asiater, og 88 % var sorte. Ved *baseline* var median hiv-1-rna i plasma 4,7 $\log_{10}$ kopier/ml, median CD4⁺ celletal var 456 celler/mm³ (interval: 95-1.110), og median CD4⁺ % var 23 % (interval: 7-45 %). I alt havde 22 % hiv-1-rna i plasma ved *baseline*.

på > 100.000 kopier/ml. 92 % (46/50) opnåede hiv-1-rna < 50 kopier/ml ved 48 uger, hvilket er sammenligneligt med responsrater i studier af behandlingsnaive hiv-1-inficerede voksne. Den gennemsnitlige stigning fra *baseline* i CD4⁺ celletal ved uge 48 var 224 celler/mm^3 . Der blev ikke detekteret nogen fremkomst af resistens over for E/C/F/TAF til og med uge 48.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder emtricitabin/tenofoviralfenamid, i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af hiv-1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Emtricitabin absorberes hurtigt og i omfattende grad efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer 1 til 2 timer efter dosering. Efter administration af flere orale doser af emtricitabin til 20 hiv-1-inficerede personer, var (gennemsnit $\pm$ SD) *steady-state* maksimale plasmakoncentrationer af emtricitabin ($C_{\max}$) $1,8 \pm 0,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ og arealet under tidskurven for plasmakoncentrationen over et 24-timers doseringsinterval (AUC) var $10,0 \pm 3,1 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$. Den gennemsnitlige *steady-state* minimale plasmakoncentration 24 timer efter dosering var lig med eller større end den gennemsnitlige *in vitro* IC₉₀-værdi for anti-hiv-1-aktivitet.

Den systemiske eksponering for emtricitabin var ikke påvirket, når emtricitabin blev administreret sammen med mad.

Efter administration af mad til raske personer blev maksimale plasmakoncentrationer observeret ca. 1 time efter dosering for tenofoviralfenamid, administreret som F/TAF (25 mg) eller E/C/F/TAF (10 mg). Den gennemsnitlige $C_{\max}$ og AUC_{last}, (gennemsnit $\pm$ SD) efter indtagelse af mad efter en enkeltdosis med 25 mg tenofoviralfenamid, administreret i emtricitabin/tenofoviralfenamid var hhv. $0,21 \pm 0,13 \text{ } \mu\text{g/ml}$ og $0,25 \pm 0,11 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$. Den gennemsnitlige $C_{\max}$ og AUC_{last} efter en enkeltdosis med 10 mg tenofoviralfenamid, administreret i E/C/F/TAF var hhv. $0,21 \pm 0,10 \text{ } \mu\text{g/ml}$ og $0,25 \pm 0,08 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$.

I forhold til fastende tilstand førte administrationen af tenofoviralfenamid sammen med et måltid med højt fedtindhold (~800 kcal, 50 % fat) til en reduktion i tenofoviralfenamid $C_{\max}$ (15-37 %) og en forhøjelse i AUC_{last} (17-77 %).

Fordeling

Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 4 % og uafhængig af koncentrationsområdet på $0,02$ - $200 \text{ } \mu\text{g/ml}$. Ved maksimale plasmakoncentrationer var forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blodet $\sim 1,0$ og forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i sæd og plasma var $\sim 4,0$.

Tenofovirs binding *in vitro* til humane plasmaproteiner er $< 0,7$ % og uafhængig af koncentrationsområdet på $0,01$ - $25 \text{ } \mu\text{g/ml}$. Tenofoviralfenamids binding *ex vivo* til humane plasmaproteiner i prøver indsamlet i løbet af kliniske studier var ca. 80 %.

Biotransformation

In vitro-studier indikerer, at emtricitabin ikke er en hæmmer af humane CYP-enzymers. Efter administration af [¹⁴C]-emtricitabin blev hele emtricitabin-dosis genfundet i urin (~ 86 %) og i fæces (~ 14 %). Tretten procent af dosis blev genfundet i urinen som tre putative metabolitter. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolgruppen, så der dannes 3'-sulfoxid-diastereomere (~ 9 % af dosen) og konjugering med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (~ 4 % af dosen). Ingen andre metabolitter kunne identificeres.

Metabolisme er en større eliminationsvej for tenofoviralfenamid hos mennesker. Således metaboliseres > 80 % af en oral dosis. *In vitro*-studier har vist, at tenofoviralfenamid metaboliseres til tenofovir (primær metabolit) af cathepsin A i PBMC'er (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager og af carboxylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralfenamid i cellerne til at danne tenofovir (primær metabolit), som fosforyleres til den aktive metabolit tenofoviridiphosphat. I kliniske studier af mennesker resulterede en 10 mg oral dosis af tenofoviralfenamid (givet sammen med emtricitabin og elvitegravir og cobicistat) i tenofoviridiphosphatkonzentrationer > 4 gange højere i PBMC'er og > 90 % lavere koncentrationer af tenofovir i plasma sammenlignet med en 245 mg oral dosis af tenofoviridisoproxil (som fumarat) (givet sammen med emtricitabin og elvitegravir og cobicistat).

In vitro metaboliseres tenofoviralfenamid ikke af CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseres kun minimalt af CYP3A4. Ved samtidig administration af et teststof, den moderate CYP3A-inducer efavirenz, var eksponeringen af tenofoviralfenamid ikke påvirket signifikant. Efter administration af tenofoviralfenamid viste plasma [¹⁴C]-radioaktivitet en tidsafhængig profil med tenofoviralfenamid som det hyppigste stof i de første par timer og urinsyre i den resterende periode.

Elimination

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

Den renale udskillelse af intakt tenofoviralfenamid er en mindre metaboliseringsvej med < 1 % af dosen elimineret i urinen. Tenofoviralfenamid elimineres primært efter metabolisme til tenofovir. Tenofoviralfenamid og tenofovir har en median halveringstid i plasma på hhv. 0,51 og 32,37 timer. Tenofovir elimineres af nyrerne, både ved glomerulusfiltration og aktiv tubulær sekretion.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Alder, køn og etnicitet

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af alder, køn eller etnicitet for emtricitabin eller tenofoviralfenamid.

Pædiatrisk population

Eksponeringer for emtricitabin og tenofoviralfenamid (givet sammen med elvitegravir og cobicistat), der blev opnået hos 24 pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som fik emtricitabin og tenofoviralfenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat i studie GS-US-292-0106, var sammenlignelig med eksponeringer opnået hos behandlingsnaive voksne (tabel 7).

Tabel 7: Farmakokinetik for emtricitabin og tenofovirafenamid hos antiretroviral-naive unge og voksne

	Unge			Voksne		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•t/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	Ikke relevant	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	Ikke relevant	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamidfumarat

FTC = emtricitabin, TAF = tenofovirafenamidfumarat, TFV = tenofovir

Data vises som gennemsnit (% CV).

^a n = 24 unge (GS-US-292-0106), n = 19 voksne (GS-US-292-0102)

^b n = 23 unge (GS-US-292-0106, populationsfarmakokinetisk analyse)

^c n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) voksne (GS-US-292-0111 og GS-US-292-0104, populationsfarmakokinetisk analyse)

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofovirafenamid eller tenofovir hos raske personer og hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl $\geq$ 15 ml/min og < 30 ml/min) i et fase 1-studie af tenofovirafenamid. I et separat fase 1-studie udelukkende med emtricitabin, var gennemsnitlig systemisk emtricitabin eksponering højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$) end hos personer med normal nyrefunktion (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$). Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid er ikke klarlagt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl $\geq$ 15 ml/min og < 30 ml/min).

Eksponering for emtricitabin og tenofovir hos 12 patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) i studie GS-US-292-1825, var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofovirafenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse sammenlignet med hos patienter med normal nyrefunktion. Der identificeredes ingen nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (se pkt. 4.8).

Der foreligger ingen farmakokinetiske data om emtricitabin eller tenofovirafenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min), som ikke er i kronisk hæmodialyse. Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid er ikke klarlagt hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos personer med nedsat leverfunktion. Imidlertid metaboliseres emtricitabin ikke signifikant af leverenzymen, så påvirkningen af nedsat leverfunktion bør være begrænset.

Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer i farmakokinetikken for tenofovirafenamid eller dets metabolit tenofovir hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Den totale plasmakonzentration af tenofovirafenamid og tenofovir var lavere hos patienter med svært nedsat leverfunktion end hos personer med normal leverfunktion. Når der korrigeres for proteinbinding, er plasmakonzentrationerne af ubundet (frit) tenofovirafenamid sammenlignelige ved svært nedsat leverfunktion og normal leverfunktion.

Samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Emtricitabins og tenofovirafenamids farmakokinetik er ikke blevet fuldt evalueret hos patienter med samtidig infektion med HBV og/eller HCV.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Emtricitabin har vist lavt karcinogent potentiale hos mus og rotter.

Non-kliniske studier af tenofoviralfenamid hos rotter og hunde viste, at knogler og nyrer var de primære målorganer for toksicitet. Knogletoksicitet blev observeret som nedsat BMD hos rotter og hunde ved eksponeringer for tenofovir, der var mindst fire gange større, end hvad der forventes efter administration af emtricitabin/tenofoviralfenamid. En minimal infiltration af histiocytter var til stede i øjet på hunde ved eksponeringer over for hhv. tenofoviralfenamid og tenofovir, der var ca. 4 og 17 gange større, end hvad der forventes efter administration af emtricitabin/tenofoviralfenamid.

Tenofoviralfenamid var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-assays.

Da der er en lavere eksponering for tenofovir hos rotter og mus efter administration af tenofoviralfenamid sammenlignet med tenofovirdisoproxilfumarat, blev der kun udført karcinogenicitetsstudier og et peri-postnalt studie hos rotter med tenofovirdisoproxilfumarat. Ingen speciel risiko for mennesker blev vist i konventionelle studier af karcinogent potentiale og reproduktions- og udviklingstoksicitet. Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxilfumarat reducerede imidlertid afkomets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol), delvist hydrolyseret
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum
Sort jernoxid (E172)

200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol), delvist hydrolyseret
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum
Indigotin-aluminiumlak (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Blistre

21 måneder

HDPE-beholder

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blistre

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

HDPE-beholder

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-beholder med hvidt, uigennemsigtigt børnesikret låg af polypropylen (PP) med tørremiddel indeholdende 30 og 90 filmovertrukne tabletter.

200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Blister (OPA/alu/PE/tørremiddel/HDPE-alu/PE) indeholdende 30 og 90 filmovertrukne tabletter.

Perforeret enkeltdosisblister (OPA/alu/PE/tørremiddel/HDPE-alu/PE) indeholdende 30 × 1 og 90 × 1 filmovertrukne tabletter.

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-beholder med hvidt, uigennemsigtigt børnesikret låg af polypropylen (PP) med tørremiddel indeholdende 30 og 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

200 mg/10 mg filmoovertrukne tabletter

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg filmoovertrukne tabletter

EU/1/25/1952/003

EU/1/25/1952/004

EU/1/25/1952/005

EU/1/25/1952/006

EU/1/25/1952/007

EU/1/25/1952/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

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

BILAG II

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

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., 2900 Komárom,
Ungarn

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
emtricitabin/tenofovir alafenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofovir alafenamidmonofumarat svarende til 10 mg tenofovir alafenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
emtricitabin/tenofovir alafenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofovir alafenamidmonofumarat svarende til 10 mg tenofovir alafenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL BLISTRE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmovertukne tabletter
emtricitabin/tenofovir alafenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofovir alafenamidmonofumarat svarende til 25 mg tenofovir alafenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukket tablet

30 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter
30 × 1 filmovertukne tabletter
90 × 1 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
emtricitabin/tenofoviralafenamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

BUD: Oral anvendelse

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmovertukne tabletter
emtricitabin/tenofoviralafenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralafenamidmonofumarat svarende til 25 mg tenofoviralafenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukket tablet

30 filmovertukne tabletter

90 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
emtricitabin/tenofoviralafenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralafenamidmonofumarat svarende til 25 mg tenofoviralafenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
emtricitabin/tenofoviralafenamid

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
3. Sådan skal du tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis indeholder to aktive stoffer:

- **emtricitabin**, et antiretroviralt lægemiddel, af en type, der kaldes en nukleosid-revers transkriptase-hæmmer (NRTI)
- **tenofoviralafenamid**, et antiretroviralt lægemiddel, af en type, der kaldes en nukleotid-revers transkriptase-hæmmer (NtRTI)

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis hæmmer virkningen af revers transkriptase-enzymet, som er afgørende for, at virusmængden kan øges. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis nedsætter derfor mængden af hiv i din krop.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i kombination med andre lægemidler er til **behandling af infektion med humant immundefekt virus 1 (hiv-1)** hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 35 kg.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis

Tag ikke Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis

- Hvis du er allergisk over for emtricitabin, tenofoviralafenamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).

Advarsler og forsigtighedsregler

Du skal fortsætte med at være under lægens opsyn, mens du tager Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis.

Dette lægemiddel helbreder ikke hiv-infektionen. Mens du tager Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis, kan du stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Kontakt lægen, før du tager Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis:

- **Hvis du har leverproblemer, eller hvis du tidligere har lidt af en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter med leversygdom, inklusiv kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis du har en hepatitis B-infektion, vil din læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for di.
- **Hvis du har en hepatitis B-infektion,** kan leverproblemerne blive værre, efter du holder op med at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis. Hold ikke op med at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis uden at tale med lægen: se punkt 3, *Hold ikke op med at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis.*
- Det kan være, at din læge vælger ikke at ordinere Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis til dig, hvis din virus har en bestemt resistensmutation, da Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis muligvis ikke vil være i stand til at reducere mængden af hiv i din krop lige så effektivt.
- **Hvis du har haft nyresygdom eller hvis prøver har vist problemer med dine nyrer.** Ved påbegyndelse af og under behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis kan din læge bestille blodprøver for at overvåge, hvordan dine nyrer virker.

Mens du tager Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis

Når du begynder med at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis, skal du holde øje med:

- **Tegn på betændelse eller infektion**
- **Ledsmerter, stivhed eller knogleproblemer**

→ **Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du straks fortælle det til lægen.** Se punkt 4, *Bivirkninger*, for yderligere oplysninger.

Der er en mulighed for, at du kan opleve nyreproblemer, når du tager Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis over længere tid (se *Advarsler og forsigtighedsregler*).

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn i alderen 11 år eller derunder eller børn, som vejer under 35 kg. Anvendelsen af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis til børn i alderen 11 år eller derunder er ikke undersøgt endnu.

Brug af andre lægemidler sammen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis kan påvirke eller påvirkes af andre lægemidler. Som et resultat heraf kan mængden af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis eller andre lægemidler i dit blod ændres. Dette kan forhindre, at dit lægemiddel virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer din dosis eller kontrollerer dit blod.

Lægemidler, der anvendes til behandling af infektion med hepatitis B:

Du må ikke tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis sammen med lægemidler, der indeholder:

- **tenofoviralafenamid**
- **tenofovirdisoproxil**
- **lamivudin**
- **adefovirdipivoxil**

→ **Fortæl altid lægen**, hvis du tager nogen af disse lægemidler.

Andre former for lægemidler:

Kontakt lægen, hvis du tager:

- **antibiotika**, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner, herunder tuberkulose, og indeholder:
 - rifabutin, rifampicin og rifapentin
- **antivirale lægemidler, der anvendes til at behandle hiv:**
 - emtricitabin og tipranavir
- **antikonvulsiva**, der anvendes til at behandle epilepsi, såsom:
 - carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin
- **naturlægemidler**, der anvendes til at behandle depression og angst, og indeholder:
 - Perikon (*Hypericum perforatum*)

→ **Fortæl lægen, hvis du tager disse eller andre lægemidler.** Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte din læge.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid, og spørg om de potentielle fordele og risici for dig og dit barn i forbindelse med din antiretrovirale behandling.

Hvis du har taget Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis under din graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis, fordi et af de aktive stoffer i dette lægemiddel udskilles i mælken.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis kan forårsage svimmelhed. Før ikke motorkøretøj og lad være med at cykle og lad være med at arbejde med værktøj eller betjene maskiner, hvis du bliver svimmel, når du tager Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

Voksne: en tablet om dagen sammen med eller uden mad

Unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 35 kg: en tablet om dagen sammen med eller uden mad.

Det anbefales at tabletten ikke tygges eller knuses på grund af den bitre smag.

Hvis du har svært ved at sluge tabletten hel, kan du dele den halvt over. Tag begge halvdele lige efter hinanden for at få den fulde dosis. Den delte tablet må ikke gemmes.

Tag altid den dosis, din læge har anbefalet for at sikre, at lægemidlet er fuldt ud effektivt, og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. Du må ikke ændre din dosis, medmindre du har fået besked på det af din læge.

Hvis du er i dialyse, skal du tage din daglige dosis Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis, efter du har fuldført din dialyse.

Hvis du har taget for mange Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis

Hvis du tager mere end den anbefalede dosis Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis, kan du have større risiko for at få bivirkninger fra dette lægemiddel (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag beholderen med, så du kan vise, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis

Det er vigtigt, at du husker at tage hver dosis af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis.

Hvis du har glemt at tage en dosis:

- **Hvis du kommer i tanker om det inden for 18 timer** efter det tidspunkt, du normalt tager Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis på, skal du tage tabletten så hurtigt som muligt. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.
- **Hvis du kommer i tanker om det 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, du normalt tager Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis på, skal du ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du kaster op mindre end 1 time efter, du har taget Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis, skal du tage en ny tablet.

Hold ikke op med at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis

Hold ikke op med at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis uden at tale med din læge. Hvis du holder op med at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis, kan det i alvorlig grad påvirke hvor godt fremtidig behandling virker. Hvis Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis stoppes uanset årsagen, skal du tale med din læge, før du igen begynder at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis tabletter.

Når du snart ikke har mere af Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis, skal du bede om mere fra lægen eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis lægemidlet stoppes, selv for et par dage. Sygdommen kan så blive sværere at behandle.

Hvis du har både hiv-infektion og hepatitis B, er det meget vigtigt ikke at ophøre med at tage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis uden først at konsultere din læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose kan det medføre en forværring af hepatitis hvis behandlingen stoppes, hvilket kan være livstruende.

→ Bemærk du nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal du omgående oplyse din læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som du normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og som har haft opportunistiske infektioner tidligere (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter den antiretrovirale behandling startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- **Autoimmunsygdomme** (når immunsystemet angriber sundt kropsvæv) kan også opstå, efter du begynder at tage lægemidler mod hiv-infektion. Autoimmunsygdomme kan opstå mange måneder efter behandlingsstart. Vær opmærksom på symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom:
 - muskelsvaghed
 - svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen
 - hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

→ Hvis du bemærker de ovenstående bivirkninger, skal du straks fortælle det til lægen.

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- unormale drømme
- hovedpine
- svimmelhed
- diarré
- opkastning
- mavesmerter
- afgang af tarmluft (*flatulens*)
- udslæt
- træthed

Ikke almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- lavt antal røde blodlegemer (*anæmi*)
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider (*dyspepsi*)
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- nældefeber (*urticaria*)
- ledsmerter (*artralgia*)

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen.

Andre bivirkninger, der kan observeres under hiv-behandling

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der tager antiretrovirale kombinationslægemidler, såsom Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød, forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Indtagelse af denne type lægemiddel i lang tid, indtagelse af binyrebarkhormoner, indtagelse af alkohol, et meget svagt immunsystem og overvægt kan være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:
 - stivhed i led
 - smerter (især i hofter, knæ og skuldre)
 - bevægelsesbesvær

→ Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbредstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Blistre: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Beholdere: Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris indeholder:

Aktive stoffer: emtricitabin og tenofovir alafenamid.

Hver Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris filmovertrukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofovir alafenamidmonofumarat svarende til 10 mg tenofovir alafenamid eller 200 mg emtricitabin og tenofovir alafenamidmonofumarat svarende til 25 mg tenofovir alafenamid..

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Poly (vinylalkohol), delvist hydrolyseret, titandioxid (E171), sort jernoxid (E172) (kun 200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter), macrogol, talcum, indigotin-aluminiumlak (E132) (kun 200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter).

Udseende og pakningsstørrelser

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er grå, filmovertrukne, rektangulære, bikonvekse tabletter med skrå kant (ca. 15 mm × 7 mm), præget med "ET 1" på den ene side af tabletten og V på den anden side.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er blå, filmovertrukne, rektangulære, bikonvekse tabletter med skrå kant (ca. 15 mm × 7 mm), præget med "ET 2" på den ene side af tabletten og V på den anden side.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris leveres i beholdere, der indeholder 30 og 90 filmovertrukne tabletter (med et silicagel-tørremiddel, der skal opbevares i beholderen for at hjælpe med at beskytte tabletterne). Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 beholder med 30 og 90 filmovertrukne tabletter. 200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter fås også i pakninger, der indeholder blistre med 30 og 90 filmovertrukne tabletter og perforerede enkeltdosisblistre med 30 × 1 og 90 × 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Fremstiller:

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom,
Ungarn

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

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. Z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viatis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.