

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Truvada 200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 91 mg lactosemonohydrat (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Blå, kapselformede, filmovertrukne tabletter, der måler 19 mm x 8,5 mm, og som på den ene side er præget med „GILEAD“ og på den ene side med „701“ på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af hiv 1-infektion:

Truvada er indiceret i antiretroviral kombinationsbehandling af hiv 1-inficerede voksne (se pkt. 5.1).

Truvada er også indiceret til behandling af hiv 1-inficerede unge med NRTI-resistens eller -toksicitet, der udelukker brug af førstevalgspræparater (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Profylakse før eksponering (Pre-exposure prophylaxis, PrEP):

Truvada er i kombination med god praksis for sikker sex indiceret som profylakse før eksponering for at mindske risikoen for seksuelt erhvervet hiv 1-infektion hos meget udsatte voksne og unge (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Behandling af hiv hos voksne og unge i alderen 12 år og derover, der vejer mindst 35 kg: En tablet en gang dagligt.

Forebyggelse af hiv hos voksne og unge i alderen 12 år og derover, der vejer mindst 35 kg: En tablet en gang dagligt.

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

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

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Truvada, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Truvada, må patienten ikke tage en ny dosis.

Særlige populationer

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

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

Voksne med nedsat nyrefunktion:

Truvada bør kun anvendes hos personer med kreatininclearance (CrCl) <80 ml/min, hvis de potentielle fordele anses for at opveje de potentielle risici. Se Tabel 1.

Tabel 1: Doseringsanbefalinger hos voksne med nedsat nyrefunktion

	Behandling af hiv 1-infektion	Profylakse før eksponering
Let nedsat nyrefunktion (CrCl 50-80 ml/min)	Begrænsede data fra kliniske studier understøtter dosering én gang dagligt (se pkt. 4.4).	Begrænsede data fra kliniske studier understøtter dosering én gang dagligt hos personer uden hiv 1-infektion med CrCl 60-80 ml/min. Anbefales ikke til personer uden hiv 1-infektion med CrCl < 60 ml/min, da det ikke er undersøgt hos denne population (se pkt. 4.4 og 5.2).
Moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-49 ml/min)	Ud fra modellering af farmakokinetiske data for enkeltdosis af emtricitabin og tenofoviridisoproxil hos ikke-hiv-inficerede forsøgspersoner med varierende grader af nedsat nyrefunktion anbefales det at administrere hver 48. time (se pkt. 4.4).	Anbefales ikke til denne population.
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) og hæmodialysepatienter	Anbefales ikke, fordi der ikke kan opnås passende dosisreduktioner med kombinationstabletten.	Anbefales ikke til denne population.

Pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion:

Frarådes hos personer under 18 år med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

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

Pædiatrisk population:

Truvadas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 12 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Administration

Oral administration. Truvada skal helst tages sammen med mad.

De filmovertrukne tabletter kan administreres umiddelbart efter, at tableten er opløst i cirka 100 mL vand, appelsinjuice eller druesaft.

4.3 Kontraindikationer

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

Profylaktisk brug før eksponering hos personer med ukendt eller positiv hiv 1-status.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med hiv 1, som indeholder mutationer

Truvada bør undgås hos tidligere antiretroviral-erfarne patienter med hiv 1, som har K65R-mutationen (se pkt. 5.1).

Generel strategi til forebyggelse af hiv 1-infektion

Truvada er ikke altid effektivt med hensyn til at forebygge smitte med hiv 1. Det vides ikke, hvor lang tid der går efter start af Truvada-behandling, før den beskyttende virkning opnås.

Truvada bør kun bruges som profylakse før eksponering i forbindelse med en samlet strategi for forebyggelse af hiv 1-infektion, herunder brug af andre hiv 1-forebyggende foranstaltninger (f.eks. konsekvent og korrekt brug af kondom, viden om hiv 1-status, regelmæssig test for andre seksuelt overførte infektioner).

Risiko for resistens med uopdaget hiv 1-infektion:

Truvada bør kun anvendes til at mindske risikoen for at få hiv 1 hos personer, der bekræftes at være hiv-negative (se pkt. 4.3). De skal testes for stadig at være hiv-negative med hyppige mellemrum (f.eks. mindst hver 3. måned) ved hjælp af en kombineret antigen/antistof-test, så længe de tager Truvada som profylakse før eksponering.

Truvada udgør ikke i sig selv et komplet regime til behandling af hiv 1, og der er fremkommet hiv 1-resistente mutationer hos personer med uopdaget hiv 1-infektion, der kun tager Truvada.

Hvis der findes kliniske symptomer svarende til akut virusinfektion, og der er formodning om nylige (< 1 måned) eksponeringer for hiv 1, bør brugen af Truvada udsættes mindst en måned og hiv 1-status bekræftes før påbegyndelse af Truvada som profylakse før eksponering.

Betydning af adhærens:

Der er en stærk korrelation mellem Truvada-behandlingens effektivitet med hensyn til at reducere risikoen for at få hiv 1 og adhærens påvist ved målbare lægemiddelniveauer i blodet (se pkt. 5.1). Personer uden hiv 1-infektion skal med jævne mellemrum tilrådes at overholde den anbefalede daglige Truvada-doseringsplan meget nøje.

Patienter med hepatitis B- eller C-virusinfektion

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

Sikkerheden og virkningen af Truvada som profylakse før eksponering hos patienter med HBV- eller HCV-infektion er ikke fastlagt.

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

Tenofovirdisoproxil er indiceret til behandling af HBV, og emtricitabin har udvist aktivitet over for HBV i farmakodynamiske studier, men Truvadas sikkerhed og virkning er ikke blevet specifikt fastslået hos patienter med kronisk HBV-infektion.

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

Leversygdom

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

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

Indvirkning på nyrer og knogler hos voksne

Indvirkning på nyrerne

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

Monitorering af nyrefunktionen

Inden påbegyndelse af Truvada til behandling af hiv 1-infektion eller til brug som profylakse før eksponering anbefales det at beregne kreatininclearance hos alle personer.

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

Hos personer med risikofaktorer for nyresygdom skal nyrefunktionen monitoreres hyppigere.

Se også under *Samtidig administration af andre lægemidler* nedenfor.

Håndtering af nedsat nyrefunktion hos hiv 1-inficerede patienter

Hvis serumfosfat er $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/L), eller kreatininclearance er reduceret til < 50 ml/min hos patienter, der får Truvada, bør nyrefunktionen revurderes inden for en uge, herunder måling af blodglucose, blodkalium og uringlucose (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Det bør overvejes at afbryde behandlingen med Truvada hos patienter, hvor kreatininclearance falder til < 50 ml/min eller serumfosfat til $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/L). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Truvada i tilfælde af progredierende fald i nyrefunktionen, når ingen anden årsag er blevet identificeret.

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

Håndtering af nedsat nyrefunktion ved profylakse før eksponering

Truvada er ikke blevet undersøgt hos personer uden hiv 1-infektion med kreatininclearance < 60 ml/min og anbefales derfor ikke til denne population. Hvis serumphosphat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/L) eller kreatininclearance reduceret til < 60 ml/min hos en person, der får Truvada som profylakse før eksponering, skal nyrefunktionen revurderes inden for en uge, herunder måling af blodglucose, blodkalium og uringlucose (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Det bør overvejes at afbryde brugen af Truvada hos personer, hvor kreatininclearance er faldet til < 60 ml/min eller serumphosphat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/L), ligesom det bør overvejes at afbryde behandlingen i tilfælde af progredierende fald i nyrefunktionen, når ingen anden årsag er blevet identificeret.

Indvirkning på knogler

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Hvis der er formodning om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

Behandling af hiv 1-infektion

Fald i knoglemineraltæthed (BMD) er blevet observeret med tenofovirdisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske forsøg med en varighed på op til 144 uger hos hiv- eller HBV-inficerede patienter. Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

I andre studier (prospektive og tværgående) sås de mest udtalte fald i BMD hos patienter, som fik tenofovirdisoproxil som del af et regime, der indeholdt en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofovirdisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofovirdisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose eller tidligere knoglebrud.

Profylakse før eksponering

I kliniske studier med personer uden hiv 1-infektion blev der observeret små fald i BMD. I et studie med 498 mænd varierede middelændringerne i BMD fra *baseline* til uge 24 fra -0,4% til -1,0% i hoften, rygsøjlen, lårbenshalsen og trochanter hos mænd, der fik daglig Truvada-profylakse (n = 247) *versus* placebo (n = 251).

Indvirkning på nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er usikkerhed om langtidsvirkningen af tenofovirdisoproxils toksiske virkninger på nyrer og knogler under behandling af hiv 1-infektion hos den pædiatriske population og om langtidsvirkningen af Truvada på nyrer og knogler, når det anvendes til profylakse før eksponering hos ikke-inficerede unge (se pkt. 5.1). Reversibiliteten af nefrotoksicitet efter afbrydelse af tenofovirdisoproxil i

behandlingen af hiv 1, eller efter afbrydelse af Truvada ved profylakse før eksponering, kan desuden ikke fastlægges fuldt ud.

Multidisciplinær tilgang anbefales for at afveje benefit/risk-forholdet ved brugen af Truvada til behandling af hiv 1-infektion eller profylakse før eksponering, for at kunne træffe afgørelse om relevant monitorering under behandlingen (herunder beslutning om seponering) og for at overveje behovet for supplerende behandling hos den enkelte patient.

Personer bør genevalueres ved hvert besøg for at bestemme, om de har en vedvarende høj risiko for hiv 1-infektion, når de anvender Truvada til profylakse før eksponering. Risikoen for hiv 1-infektion bør afvejes mod muligheden for påvirkning af nyrer og knogler ved langtidsbehandling med Truvada.

Indvirkning på nyrerne

Renale bivirkninger svarende til proksimal renal tubulopati er blevet rapporteret hos hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i det kliniske studie GS-US-104-0352 (se pkt. 4.8 og 5.1).

Monitorering af nyrefunktionen

Nyrefunktionen (kreatininclearance og serumphosphat) skal evalueres før der startes på Truvada til behandling af hiv 1 eller til profylakse før eksponering, og den bør monitoreres under brugen på samme måde som hos voksne (se ovenfor).

Håndtering af nyrefunktion

Hvis serumphosphat bekræftes at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pædiatrisk patient, der får Truvada, skal nyrefunktionen revurderes inden for en uge, herunder måling af blodglucose, blodkalium og uringlucose (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis nyreabnormiteter mistænkes eller påvises, bør der tages kontakt til en nefrolog med henblik på at overveje, om brugen af Truvada skal afbrydes. Afbrydelse af brugen af Truvada bør også overvejes i tilfælde af progredierende nedsat nyrefunktion, når ingen anden årsag er blevet påvist.

Kombinationsbehandling og risiko for nefrotoksicitet

Der gælder samme anbefalinger som hos voksne (se under samtidig administration af andre lægemidler nedenfor).

Nedsat nyrefunktion

Truvada frarådes hos personer under 18 år med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Truvada bør ikke initieres hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, og Truvada bør seponeres hos pædiatriske patienter, der udvikler nedsat nyrefunktion under brugen.

Indvirkning på knogler

Brug af tenofoviridisoproxil kan forårsage et fald i knoglemineraltæthed (BMD). Indvirkningen af tenofoviridisoproxil-associerede ændringer i BMD på knoglesundheden på langt sigt og på den fremtidige frakturrisiko er uvis (se pkt. 5.1).

Hvis knogleabnormiteter mistænkes eller påvises under brugen af Truvada hos en pædiatrisk patient, bør der søges råd hos en endokrinolog og/eller en nefrolog.

Vægt og metaboliske parametre

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

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i 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. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

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

Opportunistiske infektioner

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

Osteonekrose

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

Samtidig administration af andre lægemidler

Truvada bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (se pkt. 4.5). Hvis samtidig brug med nefrotoksiske lægemidler ikke kan undgås, bør nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

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

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

med tenofoviridisoproxil og en boosted proteasehæmmer skal evalueres omhyggeligt hos hiv 1-inficerede patienter med renale risikofaktorer.

Truvada bør ikke administreres sammen med andre lægemidler, som indeholder emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofovirafenamid eller andre cytidinanaloger, såsom lamivudin (se pkt. 4.5). Truvada bør ikke administreres sammen med adefovirdipivoxil.

Brug med ledipasvir og sofosbuvir, sofosbuvir og velpatasvir eller sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir

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

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

Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin

Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Tredobbelt nukleosidbehandling

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

Ældre

Truvada er ikke blevet undersøgt hos personer over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at personer over 65 år har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved administration af Truvada til ældre mennesker.

Hjælpemidler

Truvada indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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.

Da Truvada indeholder emtricitabin og tenofoviridisoproxil, kan interaktioner, som er identificeret med disse lægemidler individuelt, forekomme med Truvada. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik ved *steady state* blev ikke påvirket ved samtidig administration af emtricitabin og tenofoviridisoproxil *versus* administration af hvert lægemiddel alene.

In vitro og kliniske farmakokinetiske interaktionsstudier har vist en lav risiko for CYP450-medierede interaktioner, hvor emtricitabin og tenofovirdisoproxil er involveret sammen med andre lægemidler.

Samtidig brug anbefales ikke

Truvada bør ikke administreres samtidig med andre lægemidler, som indeholder emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid eller andre cytidinanaloger, såsom lamivudin (se pkt. 4.4). Truvada bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil.

Didanosin: Samtidig administration af Truvada og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og Tabel 2).

Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne: Da emtricitabin og tenofovir primært udskilles gennem nyrerne, kan administration af Truvada sammen med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekretion (f.eks. cidofovir) øge serumkoncentrationerne af emtricitabin, tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af Truvada bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Andre interaktioner

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

Tabel 2: Interaktion mellem Truvada eller dets individuelle komponent(er) og andre lægemidler

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

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Darunavir/ritonavir/tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for bivirkninger af tenofovir, herunder renale lidelser. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66)	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for bivirkninger af tenofovir, herunder renale lidelser. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
NRTI'er		
Didanosin/Tenofoviridisoproxil	Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60% stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af Truvada og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin i en dosis på 400 mg dagligt er blevet forbundet med en signifikant reduktion i antallet af CD4-celler, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer fosforlyret (dvs. aktivt) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofoviridisoproxil-behandling er blevet forbundet med rapporter om høj forekomst af virologisk svigt for flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.
Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8 til ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 til ↓ 12) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 til ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 til ↑ 108) C _{min} : IB	Lamivudin og Truvada må ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Efavirenz/Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 2) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 til ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 til ↑ 22) C _{min} : IB	Dosisjustering af efavirenz er ikke nødvendig.
ANTIINFEKTIVA		
Hepatitis B-virus (HBV) antivirale midler		
Adefovirdipivoxil/ Tenofoviridisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 til ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 0) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 til ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 til ↑ 6) C _{min} : IB	Adefovirdipivoxil og Truvada må ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.4).
Antivirale midler mod hepatitis C-virus (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 til ↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54 til ↑ 84) C _{min} : ↑ 118% (↑ 91 til ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 34 til ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% (↑ 45 til ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% (↑ 27 til ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% (↑ 37 til ↑ 58) C _{min} : ↑ 47% (↑ 38 til ↑ 57)	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt. Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed med hyppig monitorering af nyrefunktionen, (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 til ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 til ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 til ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 til ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 til ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 til ↑ 70)</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Enofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)</p>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 til ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 til ↑ 110)</p>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke virkningen af bivirkninger ved tenofoviridisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 til ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 til ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 til ↑ 126)</p>	<p>Dosisjustering af efavirenz er ikke nødvendig. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke bivirkninger relateret til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 til ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 til ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 til ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 til ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 til ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 til ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 til ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 til ↑ 48)</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 til ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 til ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 til ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 til ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 til ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 til ↑ 59)</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 til ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 til ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 til ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 til ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 til ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 til ↑ 48)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 til ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 til ↑ 79)</p>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovireksponering kan forstærke bivirkninger relateret til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)</p>	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og regimer indeholdende efavirenz frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C_{max} , C_{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 til ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 til ↑ 92)</p>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovireksponering kan forstærke bivirkninger relateret til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofoviridisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofoviridisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ribavirin/Tenofoviridisoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 to ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 to ↑ 1) C _{min} : IB	Dosisjustering af ribavirin er ikke nødvendig.
Antivirale midler mod herpesvirus		
Famciclovir/Emtricitabin	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 til ↑ 11) C _{min} : IB Emtricitabin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 til ↑ 1) C _{min} : IB	Dosisjustering af famciclovir er ikke nødvendig.
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin/Tenofoviridisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 til ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 til ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 til ↓ 9)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ORALE KONTRACEPTIVA		
Norgestimat/Ethinylestradiol/ Tenofoviridisoproxil	Norgestimat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 til ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 til ↑ 24) C _{min} : IB Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 til ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 til ↑ 6)	Dosisjustering af norgestimat/ethinylestradiol er ikke nødvendig.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
IMMUNSUPPRESSIVA		
Tacrolimus/Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 til ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 til ↑ 9) C _{min} : IB Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 til ↓ 5) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 27) C _{min} : IB	Dosisjustering af tacrolimus er ikke nødvendig.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon/Tenofoviridisoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 til ↑ 14) C _{min} : IB	Dosisjustering af methadon er ikke nødvendig.

IB = ikke beregnet.

N/A = ikke relevant.

¹ Data genereret fra samtidig dosering af ledipasvir/sofosbuvir. Forskudt administration (12 timers mellemrum) gav tilsvarende resultater.

² Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

³ Studiet blev udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos HCV-inficerede patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

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

Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Dyrestudier med emtricitabin og tenofoviridisoproxil indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af Truvada derfor overvejes under graviditet.

Amning

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

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Hiv 1-infektion: I et åbent, randomiseret klinisk studie hos voksne (GS-01-934, se pkt. 5.1) var de hyppigst indberettede bivirkninger, som blev anset for at have en mulig eller sandsynlig forbindelse til emtricitabin og/eller tenofoviridisoproxil, kvalme (12 %) og diarré (7 %). Emtricitabins og tenofoviridisoproxils sikkerhedsprofiler i denne studie svarede til de tidligere erfaringer med disse komponenter, når disse var blevet administreret sammen med andre antiretrovirale stoffer.

Profylakse før eksponering: Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger fra Truvada i to randomiserede placebokontrollerede studier (iPrEx, Partners PrEP), hvor 2.830 voksne uden hiv 1-infektion fik Truvada én gang dagligt som profylakse før eksponering. Patienterne blev gennemsnitligt fulgt i henholdsvis 71 uger og 87 uger. Den hyppigste bivirkning i Truvada-gruppen i iPrEx-studiet var hovedpine (1%).

Tabel over bivirkninger

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

Tabel 3: Resumé af bivirkninger forbundet med de individuelle komponenter af Truvada baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring

Frekvens	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Blod og lymfesystem:</i>		
Almindelig:	neutropeni	
Ikke almindelig:	anæmi ²	
<i>Immunsystemet:</i>		
Almindelig:	allergiske reaktioner	
<i>Metabolisme og ernæring:</i>		
Meget almindelig:		hypofosfatæmi ¹
Almindelig:	hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi	
Ikke almindelig:		hypokaliæmi ¹
Sjælden:		laktacidose
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>		
Almindelig:	insomnia, unormale drømme	
<i>Nervesystemet:</i>		
Meget almindelig:	hovedpine	svimmelhed
Almindelig:	svimmelhed	hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>		
Meget almindelig:	diarré, kvalme	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	forhøjet amylase herunder forhøjet pancreasamylase, forhøjet serum-lipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi	abdominalsmerter, abdominal distension, flatulens
Ikke almindelig:		pancreatitis

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
<i>Lever og galdeveje:</i>		
Almindelig:	forhøjet serum-aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller forhøjet serum-alanin-aminotransferase (ALAT), hyperbilirubinæmi	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:		steatosis hepatis, hepatitis
<i>Hud og subkutane væv:</i>		
Meget almindelig:		udslæt
Almindelig:	vesikulobulløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (øget pigmentering) ²	
Ikke almindelig:	angioødem ³	
Sjælden:		angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>		
Meget almindelig:	forhøjet kreatinkinase	
Almindelig:		fald i knoglemineraltæthed
Ikke almindelig:		rabdomyolyse ¹ , muskelsvækkelse ¹
Sjælden:		osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) ^{1,3} , myopati ¹
<i>Nyrer og urinveje:</i>		
Ikke almindelig:		øget kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati, herunder Fanconis syndrom
Sjælden:		nyresvigt (akut og kronisk), akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) ³ , nefrogen diabetes insipidus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>		
Meget almindelig:		asteni
Almindelig:	smertes, asteni	

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

² Anæmi var almindelig og misfarvning af huden (øget pigmentering) var meget almindelig, når emtricitabin blev administreret til pædiatriske patienter.

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

Laktatacidose: Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekompenseret leversygdom, eller patienter, som samtidig får lægemidler, der vides at forårsage laktatacidosis, har øget risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder letale resultater.

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

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

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

Pædiatrisk population

Vurderingen af bivirkninger i forbindelse med emtricitabin er baseret på erfaringer fra tre pædiatriske studier (n = 169), hvor behandlingsnaive (n = 123) og behandlingserfarne (n = 46) pædiatriske hiv-inficerede patienter i alderen 4 måneder til 18 år blev behandlet med emtricitabin i kombination med andre antiretrovirale stoffer. Udover de bivirkninger, der blev rapporteret hos voksne, forekom anæmi (9,5 %) og misfarvning af huden (31,8 %) hyppigere hos pædiatriske patienter end hos voksne i de kliniske studier (se pkt. 4.8, Tabel over bivirkninger).

Vurderingen af bivirkninger i forbindelse med tenofovirdisoproxil er baseret på to randomiserede studier (studierne GS-US-104-0321 og GS-US-104-0352) hos 184 hiv 1-inficerede pædiatriske patienter (2 år til < 18 år), som fik behandling med tenofovirdisoproxil (n = 93) eller placebo/aktiv komparator (n = 91) i kombination med andre antiretrovirale stoffer i 48 uger (se pkt. 5.1). De bivirkninger, der blev observeret hos pædiatriske patienter, som fik tenofovirdisoproxil, svarede til dem, der blev observeret i kliniske studier af tenofovirdisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 Tabel over bivirkninger og 5.1).

Nedsat BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos hiv 1-inficerede unge (12 til < 18 år) var de observerede BMD Z-scorer hos de forsøgspersoner, som fik tenofovirdisoproxil, lavere end hos de forsøgspersoner, der fik placebo. Hos hiv 1-inficerede børn (2-15 år) var de observerede BMD Z-scorer hos de forsøgspersoner, der skiftede til tenofovirdisoproxil, lavere end hos de forsøgspersoner, der fortsatte med et regime indeholdende stavudin eller zidovudin (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studiet GS-US-104-0352 blev 89 hiv 1-inficerede pædiatriske patienter med en medianalder på 7 år (2-15 år) eksponeret for tenofovirdisoproxil i en median periode på 331 uger. Otte af de 89 patienter (9,0 %) seponerede studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofovirdisoproxil. 7 patienter havde en estimeret glomerulær filtrationshastighed (GFR) mellem 70 og 90 ml/min/1,73 m². Under behandlingen oplevede 3 af disse patienter et klinisk betydningsfuldt fald i estimeret GFR, som blev forbedret efter seponering af tenofovirdisoproxil.

Andre særlige populationer

Personer med nedsat nyrefunktion: Da tenofovirdisoproxil kan forårsage nefrotoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos alle voksne med nedsat nyrefunktion, som får Truvada (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Truvada frarådes hos personer under 18 år med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling: Hos HBV-inficerede patienter er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Emtricitabin er en nukleosidanalog af cytidin. Tenofovir-disoproxil omdannes *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analog af adenosinmonofosfat. Både emtricitabin og tenofovir har aktivitet, som er specifik mod human immundefekt virus (hiv 1 og hiv 2) og hepatitis B-virus.

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

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

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

Resistens

In vitro: Der er observeret resistens *in vitro* og hos nogle hiv 1-inficerede patienter på grund af udvikling af M184V/I-mutationen med emtricitabin eller K65R-mutationen med tenofovir. Emtricitabin-resistente virus med M184V/I-mutationen var krydsresistente over for lamivudin, men beholdt følsomhed over for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-mutationen kan desuden udsøges ved hjælp af abacavir eller didanosin og forårsager nedsat følsomhed over for disse stoffer samt lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovir-disoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-behandlede patienter med hiv 1 med stammer, som har K65R-mutationer. Desuden er en K70E-substitution i hiv 1-revers transkriptase blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat

følsomhed for abacavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir på lavt niveau. Hiv 1, der eksprimerede 3 eller flere thymidin-analog-forbundne mutationer (TAMs), som omfattede enten M41L- eller L210W-revers transkriptasemutation, udviste reduceret følsomhed over for tenofoviridisoproxil.

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

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

In vivo – PrEP: Plasmaprøver fra 2 kliniske studier med forsøgspersoner uden hiv-infektion, iPrEx og Partners PrEP, blev analyseret for 4 hiv 1-varianter, der eksprimerer aminosyresubstitutioner (K65R, K70E, M184V og M184I), som potentielt kan udvise resistens over for tenofovir eller emtricitabin. I det kliniske iPrEx-studie blev der ikke registreret hiv 1-varianter, som eksprimerede K65R, K70E, M184V eller M184I på tidspunktet for serokonvertering, blandt forsøgspersoner, som blev inficeret med hiv 1 efter optagelse i studiet. Hos 3 ud af 10 patienter, som havde akut hiv-infektion ved optagelse i studiet, blev M184I- og M184V-mutationer påvist i hiv hos 2 ud af 2 forsøgspersoner i Truvada-gruppen og hos 1 ud af 8 forsøgspersoner i placebogruppen.

I det kliniske Partners PrEP-studie blev der ikke registreret hiv 1-varianter, som eksprimerede K65R, K70E, M184V eller M184I på tidspunktet for serokonvertering, blandt forsøgspersoner, der blev inficeret med hiv 1 i løbet af studiet. Hos 2 ud af 14 patienter, som havde akut hiv-infektion ved optagelse i studiet, blev K65R-mutationen påvist i hiv 1 hos 5 forsøgspersoner i tenofoviridisoproxil 245 mg-gruppen, og M184V-mutationen (forbundet med resistens over for emtricitabin) blev påvist i hiv hos 1 ud af 3 forsøgspersoner i Truvada-gruppen.

Kliniske data

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

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

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

	GS-01-934 Behandling i 48 uger		GS-01-934 Behandling i 144 uger	
	Emtricitabin+ tenofovirdisoproxil+ efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtricitabin+ tenofovirdisoproxil+ efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz
Hiv 1-rna < 400 kopier/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-værdi	0,002**		0,004**	
% forskel (95%CI)	11% (4% til 19%)		13% (4% til 22%)	
Hiv 1-rna < 50 kopier /ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-værdi	0,021**		0,082**	
% forskel (95%CI)	9% (2% til 17%)		8% (-1% til 17%)	
Middel ændring fra <i>baseline</i> i CD4-celletal (celler/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-værdi	0,002 ^a		0,089 ^a	
Forskel (95%CI)	32 (9 til 55)		41 (4 til 79)	

* Patienter, som fik emtricitabin, tenofovirdisoproxil og efavirenz, fik Truvada plus efavirenz fra uge 96 til 144.

** p-værdien baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-testen stratificeret til CD4-celletal ved *baseline*

TLOVR = *Time to Loss of Virologic Response* (tiden til tab af virologisk respons)

a: Van Elteren-test

I et randomiseret, klinisk studie (M02-418) blev 190 antiretroviral-naive voksne behandlet en gang daglig med emtricitabin og tenofovirdisoproxil i kombination med lopinavir/ritonavir administreret en eller to gange daglig. I uge 48 af behandlingen udviste 70% og 64% af patienterne hiv 1-rna < 50 kopier/mL med henholdsvis en og to gange daglig behandling med lopinavir/ritonavir. Middelændringerne i CD4-celletallet fra *baseline* var henholdsvis +185 celler/mm³ og +196 celler/mm³.

Begrænset klinisk erfaring med patienter, som samtidig er inficeret med hiv og HBV, tyder på, at behandling med emtricitabin eller tenofovirdisoproxil i antiretroviral kombinationsbehandling for at kontrollere hiv-infektionen giver en reduktion af HBV-dna (henholdsvis 3 log₁₀ reduktion eller 4 til 5 log₁₀ reduktion) (se pkt. 4.4).

Profylakse før eksponering: iPrEx-studiet (CO-US-104-0288) evaluerede Truvada *versus* placebo hos 2.499 mænd (eller transkønnede kvinder) uden hiv-infektion, der har sex med mænd, og som blev anset for at have høj risiko for hiv-infektion. Forsøgspersonerne blev fulgt i 4.237 personår. *Baseline*-karakteristika er opsummeret i Tabel 5.

Tabel 5: Studiepopulation fra studie CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1248)	Truvada (n = 1251)
Alder (år), gennemsnit (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Race, N (%)		
Sort/afroamerikaner	97 (8)	117 (9)
Hvid	208 (17)	223 (18)
Blandet/anden	878 (70)	849 (68)
Asiater	65 (5)	62 (5)
Spansk/latinamerikansk etnicitet, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksuelle risikofaktorer ved screening		
Antal partnere i de forudgående 12 uger, middel (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI forudgående 12 uger, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI med hiv+ (er ukendt status) partner forudg. 6 mdr., N (%)	1009 (81)	992 (79)
Involveret i transaktionssex forudg. 6 mdr., N (%)	510 (41)	517 (41)
Kendt hiv+ partner sidste 6 mdr., N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfilis seroreaktivitet, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serumpåvist herpes simplex virus type 2 infektion, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Urin-leukocytesterase-positiv, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = ubeskyttet receptivt analt samleje

Forekomsten af hiv-serokonvertering samlet set og i den delmængde, som rapporterede ubeskyttet receptivt analt samleje, er vist i Tabel 6. Virkning var stærkt korreleret til adhærens, vurderet ud fra påvisning af plasma- eller intracellulære lægemiddelniveauer i et case-kontrol studie (Tabel 7).

Tabel 6: Virkning i studie CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Truvada	P-værdi^{a, b}
mITT-Analyse			
Serokonverteringer / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Relativ risikoreduktion (95% CI) ^b	42% (18%; 60%)		
URAI Inden for 12 Uger før Screening, mITT-Analyse			
Serokonverteringer / N	72/753	34/732	0,0349
Relativ risikoreduktion (95% CI) ^b	52% (28%; 68%)		

^a P-værdier efter logrank test. P-værdien for URAI henviser til den nulhypotese, at virkningen var forskellig mellem undergrupperstrata (URAI, ingen URAI).

^b Relativ risikoreduktion beregnet for mITT baseret på hændelsesbaseret serokonvertering, dvs. som forekommer efter *baseline* til og med det første besøg efter behandlingen (ca. 1 måned efter sidste udlevering af forsøgsmedicin).

Tabel 7: Virkning og adhærens i studie CO-US-104-0288 (iPrEx, matchet case-kontrolanalyse)

Kohorte	Lægemiddel Detekteret	Lægemiddel Ikke Detekteret	Relativ Risikoreduktion (2-sidet 95% CI)^a
Hiv-Positive Forsøgspersoner	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%; 99%)
Hiv-Negative Matchede Kontrolpersoner	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Relativ risikoreduktion beregnet for hændelsen (post-*baseline*) serokonvertering fra den dobbeltblinde behandlingsperiode og igennem den otte uger lange opfølgingsperiode. Kun prøver fra forsøgspersoner, der blev randomiseret til Truvada, blev vurderet for detekterbare plasma- eller intracellulære tenofovirdisoproxil-DP-niveauer.

Det kliniske studie Partners PrEP (CO-US-104-0380) evaluerede Truvada, tenofovirdisoproxil 245 mg og placebo hos 4.758 forsøgspersoner fra Kenya eller Uganda, som ikke var inficeret med hiv, og som var i serodiskordante heteroseksuelle parforhold. Forsøgspersoner blev fulgt i 7.830 personår. *Baseline*-karakteristika er sammenfattet i Tabel 8.

Tabel 8: Studiepopulation fra studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	Tenofovir- disoproxil 245 mg (n = 1584)	Truvada (n = 1579)
Alder (år), Median (1. kvartil, 3. kvartil)	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
Køn, N (%)			
Mænd	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kvinder	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Vigtigste parkarakteristika, N (%) eller Median (1. kvartil, 3. kvartil)			
Gift med studiepartner	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Antal år levet sammen med studiepartner	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Antal år klar over diskordant status	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

Forekomsten af hiv-serokonvertering er vist i Tabel 9. Forekomsten af hiv 1-serokonvertering hos mænd var 0,24/100 personår med Truvada-eksponering og forekomsten af hiv 1-serokonvertering hos kvinder var 0,95/100 personår med Truvada-eksponering. Virkning var stærkt korreleret med adhærens vurderet ud fra påvisning af plasma- eller intracellulære lægemiddelniveauer og var højere blandt deltagere i et substudie, der fik aktiv adhærensrådgivning som vist i Tabel 10.

Tabel 9: Virkning i studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Tenofovir- disoproxil 245 mg)	Truvada
Serokonverteringer / N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Forekomst pr. 100 personår (95% CI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Relativ risikoreduktion (95% CI)	—	67% (44%; 81%)	75% (55%; 87%)

^a Relativ risikoreduktion beregnet for mITT-kohorte baseret på hændelsen (post-baseline) serokonvertering. Grupper med aktiv forsøgsmedicin er sammenlignet med placebo.

Tabel 10: Virkning og adhærens i studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Studiemedicin Kvantificering	Antal med Detekteret Tenofovir/ Samlet Prøveantal (%)		Risikoestimat for hiv 1- Beskyttelse: Detektering af vs. ingen detektering af Tenofovir	
	Case	Kohorte	Relativ Risikoreduktion (95% CI)	P-værdi
FTC/tenofovirdisoproxil-gruppe ^a	3 / 12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%; 98%)	0,002
Tenofovirdisoproxil-gruppe ^a	6 / 17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%; 95%)	< 0,001
Adhærens-Delstudie	Deltagere i Adhærensdelstudiet^b		Relativ Risikoreduktion (95% CI)	P-værdi
	Placebo	Tenofovirdisoproxil 245 mg +Truvada		
Serokonverteringer / N ^b	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%; 100%)	< 0,001

^a 'Case' = personer med hiv-serokonvertering; 'Kohorte' = 100 tilfældigt udvalgte forsøgspersoner fra hver af tenofovirdisoproxil 245 mg- og Truvada-grupperne. Kun case- eller kohorte-prøver fra forsøgspersoner randomiseret til enten tenofovirdisoproxil 245 mg eller Truvada blev vurderet for detekterbart plasmaniveau af tenofovir.

^b Deltagerne i delstudiet modtog aktiv adhærensmonitorering, f.eks. uanmeldt hjemmebesøg og pilletælling, samt rådgivning i at forbedre komplians med studiemedicinen.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Truvada hos børn under 12 år er ikke klarlagt.

Behandling af hiv 1-infektion hos den pædiatriske population

Der er ikke udført kliniske studier med Truvada hos den pædiatriske population med hiv 1-infektion.

Truvadas kliniske virkning og sikkerhed blev fastlagt ud fra studier, der er udført med emtricitabin og tenofoviridisoproxil givet som enkeltstoffer.

Studier med emtricitabin

Hos spædbørn og børn over 4 måneder opnåede eller bevarede størstedelen af de patienter, der fik emtricitabin, fuldstændig suppression af hiv 1-rna i plasma igennem 48 uger (89 % opnåede ≤ 400 kopier/ml, og 77 % opnåede ≤ 50 kopier/ml).

Studier med tenofoviridisoproxil

I studie GS-US-104-0321 blev 87 hiv 1-inficerede behandlingserfarne patienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med tenofoviridisoproxil ($n = 45$) eller placebo ($n = 42$) samtidigt med et optimeret baggrundsregime (OBR) i 48 uger. På grund af begrænsninger i studiet blev der ikke påvist en fordel ved tenofoviridisoproxil i forhold til placebo på grundlag af plasmaniveauerne af hiv 1-rna i uge 24. På grundlag af ekstrapolering af data for voksne og sammenlignelige farmakokinetiske data forventes der imidlertid at være en fordel for den unge population (se pkt. 5.2).

Hos patienter, der fik tenofoviridisoproxil eller placebo, var den gennemsnitlige BMD Z-score i lænderygsøjlen $-1,004$ og $-0,809$, og den gennemsnitlige BMD Z-score i hele kroppen var henholdsvis $-0,866$ og $-0,584$ ved *baseline*. De gennemsnitlige ændringer i BMD Z-score i uge 48 (afslutningen på den dobbeltblinde fase) var $-0,215$ og $-0,165$ i lænderygsøjlen og $-0,254$ og $-0,179$ i hele kroppen for henholdsvis tenofoviridisoproxil og placebo. Gennemsnitligt var stigningen i BMD mindre i gruppen, der fik tenofoviridisoproxil, sammenlignet med placebogruppen. I uge 48 havde seks unge i gruppen, der fik tenofoviridisoproxil, og en ung i placebogruppen signifikante fald i BMD i lænderygsøjlen (defineret som fald på > 4 %). Hos de 28 patienter, der fik tenofoviridisoproxil i 96 uger, faldt BMD Z-scoringerne med $-0,341$ i lænderygsøjlen og $-0,458$ i hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 deltog 97 behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 12 år, der havde stabil virologisk suppression med regimer indeholdende stavudin eller zidovudin. Disse patienter blev randomiseret til enten at erstatte stavudin eller zidovudin med tenofoviridisoproxil ($n = 48$) eller fortsætte med deres oprindelige regime ($n = 49$) i 48 uger. I uge 48 havde 83 % af patienterne i gruppen, der fik tenofoviridisoproxil, og 92 % af patienterne i gruppen, der fik stavudin eller zidovudin, koncentrationer af hiv 1-rna på < 400 kopier/ml. Forskellen i andelen af patienter, der fortsat havde < 400 kopier/ml i uge 48, skyldtes hovedsageligt, at flere seponerede behandlingen i gruppen, der fik tenofoviridisoproxil. Når manglende data fraregnes, havde 91 % af patienterne i gruppen, der fik tenofoviridisoproxil, og 94 % af patienterne i gruppen, der fik stavudin eller zidovudin, koncentrationer af hiv 1-rna på < 400 kopier/ml i uge 48.

Nedsat BMD er rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos patienter, der fik behandling med tenofoviridisoproxil, eller stavudin eller zidovudin, var den gennemsnitlige BMD Z-score i lænderygsøjlen $-1,034$ og $-0,498$, og den gennemsnitlige BMD Z-score i hele kroppen var henholdsvis $-0,471$ og $-0,386$ ved *baseline*. De gennemsnitlige ændringer i BMD Z-score i uge 48 (afslutningen på den randomiserede fase) var $0,032$ og $0,087$ i lænderygsøjlen og $-0,184$ og $-0,027$ i hele kroppen for henholdsvis tenofoviridisoproxil og stavudin eller zidovudin. Gennemsnitligt var BMD-stigningen i lænderygsøjlen i uge 48 ens i gruppen, der fik tenofoviridisoproxil, og gruppen, der fik stavudin eller zidovudin. BMD-stigningen i hele kroppen var mindre i gruppen, der fik tenofoviridisoproxil, sammenlignet med gruppen, der fik stavudin eller zidovudin. En forsøgsperson, der fik tenofoviridisoproxil, og ingen forsøgspersoner, der fik stavudin eller zidovudin, havde signifikant fald (> 4 %) i BMD i lænderygsøjlen i uge 48. BMD Z-scoringerne faldt med $-0,012$ i lænderygsøjlen og med $-0,338$ i hele kroppen hos de 64 forsøgspersoner, der fik tenofoviridisoproxil i 96 uger. BMD Z-scoringerne blev ikke blevet justeret for højde og vægt.

I studie GS-US-104-0352 fik 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofoviridisoproxil, seponeret studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofoviridisoproxil (median eksponering for tenofoviridisoproxil var 331 uger).

Profylakse før eksponering hos den pædiatriske population

Truvadass sikkerhed og virkning ved profylakse før eksponering hos unge som adhærer til daglig dosering forventes at være den samme som for voksne med det samme adhæringsniveau. De potentielle virkninger på nyrer og knogler ved langtidsbrug af Truvada til profylakse før eksponering hos voksne er uvis (se pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Fordeling

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

Biotransformation

Emtricitabins metabolisme er begrænset. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolandelen til at danne 3'-sulfoxid-diastereomere (ca. 9% af dosen) og forbindelse med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (ca. 4% af dosen). *In vitro*-studier har afgjort, at hverken tenofoviridisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Hverken emtricitabin eller tenofovir hæmmede *in vitro* lægemiddelmetaboliseringen medieret af en hvilken som helst af de CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformationen. Endvidere hæmmede emtricitabin ikke uridin-5'-diphosphoglucuronyl-transferase, det enzym, som er ansvarlig for glukuronidering.

Elimination

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

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

Ældre

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

Køn

Emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik er ens hos mænd og kvinder.

Etnisk oprindelse

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

Pædiatrisk population

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

Farmakokinetikken af emtricitabin og tenofovir (administreret som tenofovirdisoproxil) forventes at være den samme hos hiv 1-inficerede og ikke-inficerede unge, når dette baseres på samme eksponering over for emtricitabin og tenofovir hos hiv 1-inficerede unge og voksne samt ved samme eksponering over for emtricitabin og tenofovir hos hiv 1-inficerede og ikke-inficerede voksne.

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data for emtricitabin og tenofovir efter samtidig administration i form af separate præparater eller i form af Truvada hos patienter med nedsat nyrefunktion. Farmakokinetiske parametre blev hovedsageligt bestemt efter administration af enkelte doser 200 mg emtricitabin eller 245 mg tenofovirdisoproxil til ikke-hiv-inficerede forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion. Graden af nedsat nyrefunktion blev defineret i henhold til kreatininclearance (CrCl) ved baseline (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50–79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30–49 ml/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10–29 ml/min).

Den gennemsnitlige (% variationskoefficient) emtricitabineksponering steg fra 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$ hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion til 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$ og 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$ hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Den gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovireksponering steg fra 2.185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$ hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion til 3.064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$, 6.009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$ og 15.985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$ hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

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

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

Farmakokinetikken af emtricitabin og tenofovir (administreret som tenofoviridisoproxil) er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Truvadas farmakokinetik er ikke undersøgt hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion.

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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Emtricitabin: 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.

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

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

Orale karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste kun en lav forekomst af duodenaltumorer ved en ekstremt høj dosis givet til mus. Disse tumorer har sandsynligvis ingen relevans for mennesker.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofoviridisoproxil reducerede imidlertid

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Croscarmellosematrik (E468)

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat (E572)

MikrokrySTALLINSK cellulose (E460)

Pregelatineret stivelse (glutenfri)

Overtræk:

Glyceroltriacetat (E1518)

Hypromellose (E464)

Indigocarmin aluminiumpigment (E132)

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med børnesikret lukke af polypropylen indeholdende 30 filmovertrukne tabletter sammen med silicagel-tørremiddel.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter, og i pakninger, der indeholder 60 (2 tabletbeholdere med 30) og 90 (3 tabletbeholdere med 30) 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/305/001
EU/1/04/305/002
EU/1/04/305/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. februar 2005
Dato for seneste fornyelse: 20. januar 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

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

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal oplyse Europa-Kommissionen om markedsføringsplanen for det lægemiddel, der er godkendt i henhold til denne beslutning.

- **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 lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som forventes at ordinere/anvende Truvada til voksne og unge til behandling af PrEP, er forsynet med en undervisningspakke for læger, der indeholder produktresuméet og en passende undervisningsbrochure som beskrevet nedenfor:

- PrEP-undervisningsbrochure til ordinerende læger med titlen "Vigtige sikkerhedsoplysninger til ordinerende læger om Truvada ved indikationen Profylakse før eksponering (PrEP)"
- PrEP-tjekliste til ordinerende læger
- PrEP-undervisningsbrochure for personer i risikogruppe med titlen "Vigtige oplysninger om Truvada for at reducere risikoen for at få infektion forårsaget af humant immundefektvirus (hiv-infektion)"

- PrEP-huskekort

PrEP-undervisningsbrochure til ordinerende læger:

- Påmindelse om de vigtigste sikkerhedsoplysninger omkring brugen af Truvada til PrEP hos voksne og unge.
- Påmindelse om faktorer til hjælp til at identificere personer med høj risiko for at få hiv 1
- Påmindelse om risikoen for at udvikle resistens over for hiv 1-medicin hos ikke-diagnosticerede hiv 1-inficerede personer
- Give sikkerhedsoplysninger om adhærens, hiv-testning samt nyre-, knogle- og HBV-status.

PrEP-tjekliste for ordinerende læger:

- Påmindelser om evaluering/rådgivning ved det indledende besøg og ved opfølgning.

PrEP-undervisningsbrochure for den udsatte person (skal udleveres af læge/sundhedspersonale):

- Påmindelse om, hvad den pågældende skal vide før og under indtagelse af Truvada for at nedsætte risikoen for at få hiv-infektion
- Påmindelse om vigtigheden af streng overholdelse af det anbefalede doseringsregime
- Give oplysninger om, hvordan Truvada tages
- Give oplysninger om bivirkninger
- Give oplysninger om, hvordan Truvada opbevares.

PrEP-huskekort til den udsatte person (skal udleveres af læge/sundhedspersonale):

- Påmindelse om at overholde doseringsplanen
- Påmindelse om at møde frem til planlagte klinikbesøg.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Truvada 200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter
emtricitabin/tenofoviridisoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofoviridisoproxil (svarende til 300 mg tenofoviridisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter.
60 (2 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter.
90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/305/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/04/305/003 60 (2 x 30) filmovertrukne tabletter
EU/1/04/305/002 90 (3 x 30) filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Truvada [kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på den ydre emballage]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[kun på den ydre emballage]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Truvada 200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter emtricitabin/tenofoviridisoproxil

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

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, 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 De vide, før De begynder at tage Truvada
3. Sådan skal De tage Truvada
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

- **Truvada bruges til at behandle infektion forårsaget af humant immundefektvirus 1 (hiv 1-infektion) hos voksne**
- **Det bruges også til at behandle hiv hos unge i alderen fra 12 til under 18 år, som vejer mindst 35 kg, og som allerede er blevet behandlet med andre hiv-lægemidler, som ikke længere er effektive, eller som har forårsaget bivirkninger.**
 - Truvada skal altid anvendes sammen med anden medicin til behandling af hiv-infektion.
 - Truvada kan administreres i stedet for emtricitabin og tenofoviridisoproxil anvendt hver for sig med samme doser.

Dette lægemiddel helbreder ikke hiv-infektion. De kan stadig få infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektion, mens De tager Truvada.

- **Truvada bruges også til at nedsætte risikoen for at få hiv 1-infektion hos voksne og unge i alderen 12 år til under 18 år, som vejer mindst 35 kg, når det bruges dagligt og sammen med udøvelse af sikker sex:**
Se punkt 2 for en liste over de forholdsregler, der skal tages, for ikke at få hiv-infektion.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Truvada

Tag ikke Truvada for at behandle hiv eller nedsætte risikoen for at få hiv, hvis De er allergisk over for emtricitabin, tenofovir, tenofoviridisoproxil, eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

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

Inden De tager Truvada for at nedsætte risikoen for at få hiv:

Truvada kan kun hjælpe med at nedsætte Deres risiko for at få hiv, **før** De bliver smittet.

- **De skal være hiv-negativ, inden De begynder at tage Truvada for at reducere risikoen for at få hiv.** De skal testes for at sikre, at De ikke allerede har hiv-infektion. De må ikke tage Truvada for at nedsætte Deres risiko, medmindre det er bekræftet, at De er hiv-negativ. Personer, der har hiv, skal tage Truvada sammen med andre lægemidler.
- **Mange hiv-test kan have svært ved at måle en nyligt opstået infektion.** Hvis De får en influenzalignende sygdom, kan det betyde, at De for nyligt er blevet smittet med hiv. Følgende kan være tegn på hiv-infektion:
 - træthed
 - feber
 - led- eller muskelsmerter
 - hovedpine
 - opkastning eller diarré
 - kløe
 - nattesved
 - forstørrede lymfeknuder i halsen eller lysken
- **Fortæl Deres læge om al influenzalignende sygdom** – enten i måneden, før De starter med Truvada, eller når som helst, mens De tager Truvada.

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis De tager Truvada for at reducere risikoen for at få hiv:

- Tag Truvada hver dag **for at reducere Deres risiko, ikke kun når De mener, at De har været udsat at få for hiv-infektion.** Lad være med at springe Truvada-doser over eller holde op med at tage Truvada. Glemte doser kan øge Deres risiko for at få en hiv-infektion.
- Bliv testet for hiv regelmæssigt.
- Hvis De mener, at De blev smittet med hiv, skal De straks fortælle Deres læge om det. Lægen vil muligvis udføre flere test for at sikre, at De stadig er hiv-negativ.
- **Det er ikke nødvendigvis nok at tage Truvada for at undgå at få hiv.**
 - Udøv altid sikker sex. Brug kondom for at reducere kontakten med sæd, vaginalvæsker og blod.
 - Del ikke personlige ting, der kan være forurenede med blod eller kropsvæsker, såsom tandbørster og barberblade, med andre.
 - Lad være med at dele eller genbruge nåle og andet injektions- eller lægemiddeludstyr.
 - Bliv testet for andre seksuelt overførbare infektioner, såsom syfilis og gonorré. Disse infektioner gør Dem mere modtagelig for hiv.

Spørg Deres læge, hvis De har flere spørgsmål om, hvordan De kan undgå at få hiv eller sprede hiv til andre mennesker.

Hvis De tager Truvada for at behandle hiv eller reducere risikoen for at få hiv:

- **Truvada kan have indvirkning på Deres nyrer.** Før og under behandlingen kan Deres læge bestille blodprøver for at kontrollere nyrefunktionen. Fortæl Deres læge, hvis De har haft en nyresygdom, eller hvis en test har vist, at De har problemer med nyrerne. Truvada bør ikke anvendes til unge med eksisterende nyreproblemer. Hvis De har nyreproblemer, vil Deres læge muligvis råde Dem til at holde op med at tage Truvada, eller, hvis De er inficeret med hiv, til at tage Truvada mindre hyppigt. Truvada anbefales ikke, hvis De lider af svære nyresygdomme eller er i dialyse.
- **Fortæl Deres læge, hvis De lider af osteoporose, tidligere har haft knoglebrud, eller hvis De har problemer med Deres knogler.**

Knogleproblemer (som viser sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter og nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på tubulære celler i nyrerne (se punkt 4, Bivirkninger). Fortæl Deres læge, hvis De har knoglesmerter eller -brud.

Tenofovirdisoproxil kan også forårsage tab af knoglemasse. Det mest udprægede knogletab blev set i kliniske studier, hvor patienter blev behandlet for hiv med tenofovirdisoproxil i kombination med en boostet proteasehæmmer.

Samlet set er tenofovirdisoproxils virkning på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for knoglebrud hos voksne og pædiatriske patienter uvis.

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

Børn og unge

Truvada må ikke anvendes til børn under 12 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Truvada

Tag ikke Truvada, hvis De allerede tager andre lægemidler som indeholder indholdsstofferne i Truvada (emtricitabin og tenofovirdisoproxil) eller antivirale lægemidler, som indeholder tenofovir-alafenamid, lamivudin eller adefovir-dipivoxil.

Indtagelse af Truvada samtidig med andre lægemidler, som kan skade Deres nyrer: Det er specielt vigtigt at fortælle Deres læge, hvis De tager nogen af disse lægemidler, herunder

- aminoglykosider (mod bakterie-infektion)
- amphotericin B (mod svampeinfektion)
- foscarnet (mod virusinfektion)

- ganciclovir (mod virusinfektion)
- pentamidin (mod infektioner)
- vancomycin (mod bakterie-infektion)
- interleukin-2 (til behandling af kræft)
- cidofovir (mod virusinfektion)
- non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er, til at lindre knogle- eller muskelsmerter)

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

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

Indtagelse af Truvada sammen med lægemidler som indeholder didanosin (til behandling af hiv-infektion): Hvis De tager Truvada sammen med antivirale lægemidler, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen og laktacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider kan være dødelige, når lægemidler, der indeholder tenofoviridisoproxil og didanosin, blev indtaget samtidigt. Deres læge vil nøje tage stilling til om, det er nødvendigt at behandle Dem med kombinationer af tenofovir og didanosin.

→ **Fortæl Deres læge**, hvis De tager nogen af disse lægemidler. Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Brug af Truvada sammen med mad og drikke

- Truvada skal så vidt muligt tages sammen med mad.

Graviditet og amning

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

Hvis De har taget Truvada under Deres 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.

- **De må ikke amme, mens De er i behandling med Truvada**, fordi de aktive stoffer i denne medicin udskilles i mælken hos mennesker.
- Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.
- Hvis De ammer eller påtænker at amme, **bør De drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Truvada kan forårsage svimmelhed. **Kør ikke bil** eller motorcykel og lad være med at cykle og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De bliver svimmel, når De tager Truvada.

Truvada indeholder lactose

Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

Truvada indeholder natrium

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

3. Sådan skal De tage Truvada

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

Den anbefalede dosis af Truvada til behandling af hiv er:

- **Voksne:** En tablet om dagen, så vidt muligt sammen med mad.
- **Unge i alderen fra 12 til under 18 år, som vejer mindst 35 kg:** En tablet om dagen, så vidt muligt sammen med mad.

Den anbefalede dosis af Truvada til at nedsætte risikoen for at få hiv er:

- **Voksne:** En tablet om dagen, så vidt muligt sammen med mad.
- **Unge i alderen 12 år til under 18 år, som vejer mindst 35 kg:** En tablet om dagen, så vidt muligt sammen med mad.

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

- **Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet.** For at sikre, at lægemidlet er fuldt ud effektivt, og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis medmindre De har fået besked på det af Deres læge.
- **Hvis De bliver behandlet for hiv-infektion,** vil Deres læge ordinere Truvada sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Se indlægssedlerne for de andre antiretrovirale midler for vejledning i, hvordan disse lægemidler skal tages.
- **Hvis De tager Truvada for at nedsætte risikoen for at få hiv,** skal De tage Truvada hver dag og ikke kun, når De mener, at De har været udsat for at blive smittet med hiv.

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

Hvis De har taget for meget Truvada

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

Hvis De glemmer en dosis

Det er vigtigt, at De husker at tage alle doser Truvada.

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

Hvis De kaster op mindre end en time efter, De har taget Truvada, skal De tage en ny tablet. De behøver ikke tage en ny tablet, hvis De kastede op mere end en time efter, De tog Truvada tabletten.

Hold ikke op med at tage Truvada

- **Hvis De tager Truvada for behandling af hiv-infektion**, kan det nedsætte effektiviteten af den behandling mod hiv, som Deres læge anbefaler, hvis De stopper med at tage tabletterne.
- **Hvis De tager Truvada for at nedsætte risikoen for at få hiv**, må De ikke holde op med at tage Truvada eller springe en dosis over. Hvis De stopper med at tage Truvada eller springer en dosis over, kan det øge Deres risiko for at blive smittet med hiv.
 - **Hold ikke op med at tage Truvada uden først at have talt med Deres læge.**
- **Hvis De har hepatitis B**, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med Truvada uden først at konsultere Deres læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre forværring af Deres hepatitis, hvilket kan være livstruende.
 - Hvis De lægger mærke til nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal De omgående oplyse Deres læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

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

4. Bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger:

- **Laktatacidose** (for meget mælkesyre i blodet) er en sjælden bivirkning, som kan være livstruende. Laktatacidose forekommer oftere hos kvinder, især hvis de er overvægtige, og hos personer med leversygdom. Følgende kan være tegn på laktatacidose:
 - dyb, hurtig vejrtrækning
 - døsighed
 - kvalme, opkastning
 - mavesmerter
 - **Hvis De tror, De har laktatacidose, skal De straks søge læge.**
- **Tegn på inflammation (en betændelseslignende reaktion) eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (AIDS) og tidligere tilfælde af opportunistiske infektioner (infektioner, der optræder hos mennesker med et svagt immunforsvar), kan der forekomme tegn og symptomer på inflammation fra tidligere infektioner kort efter, at behandlingen for hiv er startet. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens

immunforsvar, så kroppen kan bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer.

- **Autoimmune sygdomme** (når immunsystemet angriber sunde væv i kroppen), kan også opstå, efter at De begynder at tage medicin for at behandle hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart. Hold øje med symptomer på infektion eller andre symptomer såsom:
 - muskelsvaghed
 - svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen
 - hjertebanken, rysten (tremor) eller hyperaktivitet
- **Hvis De ser disse eller andre symptomer på inflammation eller infektion, skal De straks søge læge.**

Bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger

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

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

Prøver kan også vise:

- nedsat indhold af fosfat i blodet
- forhøjet kreatinkinase

Almindelige bivirkninger

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

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

Prøver kan også vise:

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

Ikke almindelige bivirkninger

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

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

Prøver kan også vise:

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

- ændringer i urinen

Sjældne bivirkninger

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

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

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

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

Hyppigheden af følgende bivirkninger kendes ikke.

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

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

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

Andre bivirkninger hos børn

- Hos børn, der får emtricitabin, er det meget almindeligt at opleve ændringer i hudfarven, herunder
 - Pletvis mørkfarvning af huden
- Hos børn er det almindeligt at opleve et lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
 - Dette kan forårsage, at barnet bliver træt eller stakåndet

→ **Hvis De bemærker nogen af disse symptomer, skal De fortælle det til lægen.**

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Truvada indeholder

- **Aktive stoffer:** *emtricitabin* og *tenofoviridisoproxil*. Hver Truvada filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofoviridisoproxil (svarende til 300 mg tenofoviridisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).
- **Øvrige indholdsstoffer:** croscarmellose natrium (E468), glyceroltriacetat (E1518), hypromellose (E464), indigocarmin aluminiumpigment (E132), lactosemonohydrat, magnesiumstearat (E572), mikrokrystallinsk cellulose (E460), pregelatineret stivelse (glutenfri) og titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Truvada filmovertrukne tabletter er blå, kapselformede tabletter, på den ene side præget med ordet „GILEAD“ og på den anden side med tallet „701“. Truvada leveres i tabletbeholder, der indeholder 30 tabletter. Hver tabletbeholder indeholder silicagel-tørremiddel, der skal blive i tabletbeholderen, for at beskytte dine tabletter. Silicagel-tørremidlet er i en separat pose eller beholder og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og 60 (2 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter og 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irland

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

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

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for emtricitabin/tenofoviridisproxil er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data for fald i knoglemineraltæthed fra kliniske forsøg, litteraturen, spontane indberetninger anser PRAC en kausal sammenhæng mellem emtricitabin/tenofoviridisproxil og fald i knoglemineraltæthed som i det mindste en rimelig mulighed. PRAC mener også, at den nuværende advarsel/forholdsregel vedrørende knoglevirkninger skal uddybes yderligere. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder emtricitabin/tenofoviridisproxil, skal ændres tilsvarende.

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig PRAC's generelle videnskabelige konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for emtricitabin/tenofoviridisproxil er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder emtricitabin/tenofoviridisproxil, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.