

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 80 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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).

4.2 Dosering og administration

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. s indholdsstoffer. Se produktresuméerne til disse lægemidler.

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

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

Særlige populationer

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

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

Voksne med nedsat nyrefunktion:

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

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: Emtricitabin/tenofovirdisoproxil's sikkerhed og virkning hos børn og unge under 12 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Administration

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overførsel af HIV:

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

Patienter med hiv 1, som indeholder mutationer

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

Patienter med hepatitis B- eller C-virusinfektion

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

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

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

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

Leversygdom

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

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

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

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

Hos personer med risikofaktorer for nyresygdom skal nyrefunktionen monitoreres hyppigere.

Se også under Samtidig administration af andre lægemidler nedenfor.

Håndtering af nedsat nyrefunktion hos HIV 1-inficerede patienter

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

Emtricitabin/tenofovirdisoproxilens 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. med et forlænget doseringsinterval. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 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).

Indvirkning på knogler:

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

Behandling af HIV 1-infektion

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

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

Indvirkning på nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er usikkerhed om langtidsvirkningen af tenofovirdisoproxil toksiske virkninger på nyrer og knogler under behandling af HIV 1-infektion hos den pædiatriske population. Reversibiliteten af nefrotoksicitet kan desuden ikke fastlægges fuldt ud.

Multidisciplinær tilgang anbefales for at opnå af afveje benefit/risk-forholdet ved brugen af emtricitabine/tenofovir, 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.

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 Emtricitabine/Tenofovir til behandling 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. skal afbrydes. Afbrydelse af brugen af med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. frarådes hos personer under 18 år med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør ikke initieres hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. bør seponeres hos pædiatriske patienter, der udvikler nedsat nyrefunktion under brugen.

Indvirkning på knogler

brug af tenofovirdisoproxil kan forårsage et fald i knoglemineralitet (BMD). Indvirkningen af tenofovirdisoproxil-associerede ændringer i BMD på knoglesundheden på langt sigt og på den fremtidige frakturrisiko er ikke kendt for tiden (se pkt. 5.1).

Hvis knogleabnormiteter mistænkes eller påvises under brugen af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 postnatalet. 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). Reaktionerne 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 immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Opportunistiske infektioner

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

Osteonekrose

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

Samtidig administration af andre lægemidler

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

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

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

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

Ældre

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

Lactose

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder lactosemonohydrat. Patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke indtage dette lægemiddel.

Natrium

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige ”natriumfri”.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Da Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder emtricitabin og tenofoviridisoproxil, kan interaktioner, som er identificeret med disse lægemidler individuelt, forekomme med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Emtricitabins og tenofovirs 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 tenofoviridisoproxil er involveret sammen med andre lægemidler.

Samtidig brug anbefales ikke

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

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

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

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

Andre interaktioner

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

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

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale lægemidler		
Proteasehæmmere		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (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.	
Darunavir/ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Der er ing en anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for bivirkninger af tenofovir, herunder renale lidelser. 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovirdisoproxil (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/Tenofovirdisoproxil	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60% stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). 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 tenofovirdisoproxil og didanosin (400 mg dagligt) er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4 celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der øger niveauet af fosforyleret (dvs. aktiv) didanosin. I forbindelse med en reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er der blevet rapporteret om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1 infektion.
Didanosin/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Lamivudin/Tenofovirdisoproxil	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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. må ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Efavirenz/Tenofovirdisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 til ↓ 1) C _{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/ Tenofovirdisoproxil	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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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/Tenofovirdisoproxil (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 tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt. Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed med hyppig monitorering af nyrefunktionen, (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir	Ledipasvir:	Øget plasmakoncentration af

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
(90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>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>tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Enofovirdisoproxil (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>Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).</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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C _{max} : ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C _{min} : ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 til ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91% (↑ 74 til ↑ 110)	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke virkningen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dosisjustering af efavirenz er ikke nødvendig. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 til ↑ 71) C _{max} : ↑ 61% (↑ 51 til ↑ 72) C _{min} : ↑ 115% (↑ 105 til ↑ 126)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS 331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 37 til ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 til ↑ 164) C _{max} : ↑ 55% (↑ 41 til ↑ 71) C _{min} : ↑ 301% (↑ 257 til ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39% (↑ 20 til ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29% (↑ 15 til ↑ 44) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55% (↑ 43 til ↑ 68) C _{min} : ↑ 39% (↑ 31 til ↑ 48)	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxilsammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 til ↓ 20) C _{max} : ↓ 38% (↓ 46 til ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	<p>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>relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil 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>
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (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>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% (↑ 27 til ↑ 57) C _{min} : ↔	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% (↓ 58 til ↑ 48) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 45) C _{max} : ↑ 46% (↑ 39 til ↑ 54) C _{min} : ↑ 70% (↑ 61 til ↑ 79)	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovireksponering kan forstærke bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43)	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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	<p>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>	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (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 tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p>	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil,

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<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>sofosbuvir/velpatasvir/voxila previr og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxila previr 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>
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔</p>	Dosisjustering 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C _{min} : ↔	
Ribavirin/Tenofovirdisoproxil	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/Tenofovirdisoproxil	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/Tenofovirdisoproxil	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.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Tacrolimus/Tenofovirdisoproxil/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/Tenofovirdisoproxil	Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 til ↑ 14)	Dosisjustering af methadon 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	C_{min} : IB	

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

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 tenofovirdisoproxil. Dyrestudier med emtricitabin og tenofovirdisoproxil indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. derfor overvejes under graviditet.

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

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 tenofovirdisoproxil, kvalme (12 %) og diarré (7 %). Emtricitabins og tenofovir disoproxil's sikkerhedsprofiler i denne studie svarede til de tidligere erfaringer med disse komponenter, når disse var blevet administreret sammen med andre antiretrovirale stoffer.

Resumé af bivirkninger i tabelform

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

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

Frekvens	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Blod og lymfesystem:</i>		
Almindelig:	neutropeni	
Ikke almindelig:	anæmi ²	
<i>Immunsystemet:</i>		
Almindelig:	allergiske reaktioner	
<i>Metabolisme og ernæring:</i>		
Meget almindelig:		hypofosfatæmi ¹
Almindelig:	hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi	
Ikke almindelig:		hypokaliæmi ¹
Sjælden:		laktatacidose
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>		
Almindelig:	insomnia, unormale drømme	
<i>Nervesystemet:</i>		
Meget almindelig:	hovedpine	svimmelhed
Almindelig:	svimmelhed	hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>		
Meget almindelig:	diarré, kvalme	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	forhøjet amylase herunder forhøjet pancreasamylase, forhøjet serum-lipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi	abdominalsmerter, abdominal distension, flatulens
Ikke almindelig:		pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>		
Almindelig:	forhøjet serum-aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller forhøjet serum-alanin-aminotransferase (ALAT), hyperbilirubinæmi	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:		steatosis hepatis, hepatitis
<i>Hud og subkutane væv:</i>		
Meget almindelig:		udslæt
Almindelig:	vesikuløst 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	
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 tenofoviridisoproxil, 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 tenofoviridisoproxil. 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 tenofoviridisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n = 7.319).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat nyrefunktion: Da Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofoviridisoproxil. Hos nogle hiv 1-inficerede patienter returnerede kreatininclearance imidlertid ikke helt til *baseline*-niveauet, trods seponering af tenofoviridisoproxil. 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 tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.4).

Laktacidose: Der er rapporteret tilfælde af laktacidose med tenofoviridisoproxil 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 laktacidosis, har øget risiko for at få svær laktacidose under behandling med tenofoviridisoproxil, 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 tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil (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 tenofoviridisoproxil, svarede til dem, der blev observeret i kliniske studier af tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil, 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 tenofoviridisoproxil, 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 tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil. 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 tenofoviridisoproxil.

Andre særlige populationer

Personer med nedsat nyrefunktion: Da tenofoviridisoproxil kan forårsage nefrotoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos alle voksne med nedsat nyrefunktion, som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 tenofoviridisoproxil 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 tenofovirdosen kan fjernes ved hæmodialyse. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

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

Resistens

In vitro: Der er observeret resistens *in vitro* og hos nogle hiv-1-inficerede patienter på grund af udvikling af M184V/I-mutationen med emtricitabin eller K65R-mutationen med tenofovir.

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

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

- M184V/I-mutationen udviklede sig hos 2/19 (10,5%) af de isolater, der blev analyseret fra patienter i emtricitabin/tenofovirdisoproxil/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+tenofovirdisoproxil-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/tenofovirdisoproxil/efavirenz-gruppen og i virus fra 21/29 (72%) af patienterne i sammenligningsgruppen.

Kliniske data

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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil og efavirenz fra uge 96 til uge 144. Ved *baseline* havde de randomiserede grupper nogenlunde samme mediane plasma hiv 1-rna (5,02 og 5,00 log₁₀ kopier/mL) og CD4-tal (233 og 241 celler/mm³). De primære virkningsendepunkter i dette studiet var at opnå og vedligeholde bekræftede hiv 1-rna-koncentrationer < 400 kopier/mL i 48 uger. Sekundære virkningsanalyser i løbet af de 144 uger omfattede andelen af patienter med hiv 1-rna-koncentrationer < 400 eller < 50 kopier/mL og en ændring i CD4-celletallet fra *baseline*.

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

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

	GS-01-934 Behandling i 48 uger		GS-01-934 Behandling i 144 uger	
	Emtricitabin+ Tenofoviridisoproxil+ efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil+ 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 baseline 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, tenofoviridisoproxil og efavirenz, fik emtricitabin/tenofoviridisoproxil plus efavirenz fra uge 96 til 144.

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

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

a: Van Elteren-test

I et randomiseret, klinisk studie (M02-418) blev 190 antiretroviral-naive voksne behandlet en gang daglig med emtricitabin og tenofoviridisoproxil i kombination med lopinavir/ritonavir 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 tenofoviridisoproxil 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).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af emtricitabine/tenofovir hos børn under 12 år er ikke klarlagt.

Behandling af HIV 1-infektion hos den pædiatriske population

Der er ikke udført kliniske studier med emtricitabine/tenofoviridisoproxil hos den pædiatriske population med HIV 1-infektion.

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil 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-scorerne 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-scorerne 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-scorerne 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 forsøgspersoner

(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).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Bioækvivalensen mellem én emtricitabin/tenofoviridisoproxil filmovertrukken tablet og en emtricitabin 200 mg hård kapsel og en tenofoviridisoproxil 245 mg filmovertrukken tablet blev fastlagt efter administration af en enkelt dosis hos fastende, sunde personer. Efter oral administration af emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos sunde personer absorberes emtricitabin og tenofoviridisoproxil hurtigt, og tenofoviridisoproxil omdannes til tenofovir. Maksimale koncentrationer af emtricitabin og tenofovir ses i serum inden for 0,5 til 3,0 timer efter administration i fastende tilstand. Administration af emtricitabin/tenofoviridisoproxil sammen med mad gav en forsinkelse på cirka tre kvarter i forhold til opnåelse af maksimale tenofovirkoncentration og en forøgelse i tenofovirs AUC og C_{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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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* lægemiddelmetabolismen medieret af en hvilken som helst af de CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformationen. Endvidere hæmmede emtricitabin ikke uridin-5'-diphosphoglucuronyl-transferase, det enzym, som er ansvarlig for glukuronidering.

Elimination

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

Tenofovir udskilles primært af nyrerne både ved filtration og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80% af dosen udskilles 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.

Eldre

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

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data for emtricitabin og tenofovir efter samtidig administration i form af separate præparater eller i form af emtricitabin/tenofovirdisoproxil 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 baselinie (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50–79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30–49 ml/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10–29 ml/min).

Den gennemsnitlige (% variationskoefficient) emtricitabineksponering steg fra 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$ 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 emtricitabin/tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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

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

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

En enkelt dosis af 245 mg tenofoviridisoproxil blev 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-phosphat-koncentrationen. 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

Tabletterne

Stivelse, pregelatineret
Croscarmellosematrik
Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstearylfumarat
Stearinsyre

Overtræk

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

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Holdbarhed efter første åbning af tabletbeholderen: 2 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blistere

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

HDPE tabletbeholderen

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blistere

OPA/Alu/PE+DES/ - Aluminium blistere.
Pakningsstørrelser: 28 x 1 og 84 filmovertrukne tabletter.

HDPE tabletbeholderen

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med et børnesikret og forsejlet låg af polypropylen med et integreret silicagel-tørremiddel.
Pakningsstørrelser: 30 filmovertrukne tabletter (1x30) og 90 filmovertrukne tabletter (3x30).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Blistere

28 x 1 filmovertrukken tablet: EU/1/17/1182/001

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

Tabletbeholderen

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. april 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

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

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

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

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

– Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

– Yderligere risikominimerende foranstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som forventes at ordinere/anvende Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. til enten unge patienter til behandling af hiv 1-infektion, er forsynet med en undervisningspakke for læger, der indeholder produktresuméet og en passende

undervisningsbrochure som beskrevet nedenfor:

- Undervisningsbrochure om HIV og nyrefunktion hos pædiatriske patienter

Undervisningsbrochure om HIV og nyrefunktion hos pædiatriske patienter:

Undervisningsbrochuren om HIV og nyrefunktion hos pædiatriske patienter skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- At der anbefales en multidisciplinær tilgang til behandling af pædiatriske patienter
- At der er en øget risiko for nyresygdom hos HIV-inficerede patienter ved præparater, der indeholder tenofovirdisoproxil, såsom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- At Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. frarådes til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion
- At det bør undgås at anvende Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. samtidig med eller efter nylig brug af nefrotoksiske lægemidler. Hvis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. anvendes sammen med nefrotoksiske lægemidler, skal nyrefunktionen monitoreres omhyggeligt i overensstemmelse med den anbefalede tidsplan
- At pædiatriske patienters nyrefunktion skal vurderes, før Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -behandling påbegyndes (nyrefunktion ved *baseline*)
- Vigtigheden af regelmæssig monitorering af nyrefunktionen under Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -behandling
- Anbefalet tidsplan for monitorering af nyrefunktionen under hensyntagen til forekomst eller fravær af yderligere risikofaktorer for nedsat nyrefunktion
- At nyrefunktionen revurderes inden for en uge, hvis serumphosphat bekræftes at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos enhver pædiatrisk patient, der får tenofovirdisoproxil. Hvis nyreabnormiteter mistænkes eller påvises, bør der tages kontakt til en nefrolog med henblik på at overveje at afbryde behandlingen
- At Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kan give anledning til et fald i BMD, og at indvirkningen på knoglesundheden på langt sigt og på den fremtidige frakturrisiko af de ændringer i BMD, der forbindes med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., p.t. ikke er kendt hos pædiatriske patienter
- At der bør søges råd hos en endokrinolog og/eller en nefrolog, hvis knogleabnormiteter mistænkes eller påvises hos pædiatriske patienter

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON/ for blistere og tabletkholderen

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

for blistere:

28 x 1 filmovertrukken tablet

84 filmovertrukne tabletter

for tabletkholderen:

30 filmovertrukne tabletter

90 (3 tabletkholdere med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

for tabletbeholderen

Holdbarhed efter første åbning af tabletbeholderen: 2 måneder.

Dato for åbning: _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

for blistere:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

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

for tabletbeholderen:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

For blistere:

28 x 1 filmovertrukken tablet: EU/1/17/1182/001

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

For tabletbeholderen:

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

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERE (OPA/Alu/PE+DES–Alu FOLIE) – for ikke-perforeret enkeltdosisblister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERE (OPA/Alu/PE+DES–Alu FOLIE) – for perforeret enkeltdosisblister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL TABLETBEHOLDEREN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Holdbarhed efter første åbning af tabletbeholderen: 2 måneder

Dato for åbning: _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter emtricitabin/tenofovirdisoproxil (emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

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

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

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

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

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

Tag ikke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., hvis De er allergisk over for emtricitabin,

tenofovir, tenofoviridisoproxil, eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

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

Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

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

Børn og unge

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. må ikke anvendes til børn under 12 år.

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

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

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

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

- ganciclovir (mod virusinfektion)
- pentamidin (mod infektioner)
- vancomycin (mod bakterie-infektion)
- interleukin-2 (til behandling af kræft)
- cidofovir (mod virusinfektion)
- non-steroid 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med medicin som indeholder didanosin (til behandling af hiv-infektion): Hvis De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sammen med antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bygspejrtkirtlen og laktacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider kan være dødelige, når medicin, der indeholder tenofovirdisoproxil og didanosin, blev indtaget samtidigt. Deres læge vil nøje tage stilling til om, det er nødvendigt at behandle Dem med kombinationer af tenofovir og didanosin.

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

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

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

Graviditet og amning

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder lactose

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder natrium

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

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

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

Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

have talt med Deres læge.

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

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som 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 i phosphat i blodet
- forhøjet kreatinkinase

Almindelige bivirkninger

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

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

Prøver kan også vise:

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

Ikke almindelige bivirkninger

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

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

Prøver kan også vise:

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

Sjældne bivirkninger

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

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

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

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

Hyppigheden af følgende bivirkninger kendes ikke.

- **Problemer med knogler.** Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin såsom emtricitabin/tenofoviridisoproxil, kan udvikle en knoglesygdom, der hedder *knoglenekrose* (hvor

knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom er, hvis De tager denne type medicin i længere tid, tager kortikosteroider, drikker alkohol, hvis De har et meget svagt immunsystem, eller hvis De er overvægtig. Tegn på knoglenekrose er:

- stivhed i led
- smerter i led (særligt i hofter, knæ og skuldre)
- svært ved at bevæge sig

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

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

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 pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Blistere

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

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

HDPE tabletbeholderen

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

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

Holdbarhed efter første åbning af tabletbeholderen: 2 måneder.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder

- De aktive stoffer er emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Hver tablet indeholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (svarende til 300,7 mg tenofovirdisoproxilsuccinat eller 136 mg tenofovir).
- Øvrige indholdsstoffer er:

Tabletkerne: stivelse; pregelatineret, croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstearylfumarat, stearinsyre
Overtræk: hypromellose 5 cP, titandioxid (E171), macrogol, indigocarmin aluminiumpigment (E132).
Se afsnit 2 “Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder lactose”,
“Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. indeholder natrium“.

Udseende og pakningsstørrelser

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fås i æsker med 28 x 1 og 84 filmovertrukne tabletter i blisterpakninger.

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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