

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af HIV 1-infektion

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er indiceret i antiretroviral kombinationsbehandling af HIV 1-inficerede voksne (se pkt. 5.1).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er også indiceret til behandling af HIV 1-inficerede med NRTI-resistens eller -toksicitet, der udelukker brug af førstevalgspræparater (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Profylakse før eksponering (Pre-exposure prophylaxis, PrEP)

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

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

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

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

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka i 12 timer efter tidspunktet, hvor dosen normalt skulle tages, skal patienten tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 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, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, 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 nyrene, 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 bør kun anvendes hos personer med kreatininclearance (CrCl) <80 ml/min, hvis de potentielle fordele anses for at opveje de potentielle risici. Se Tabel 1.

Tabel 1: Doseringsanbefalinger hos voksne med nedsat nyrefunktion

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

Pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Oral administration. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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.

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

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

Generel strategi til forebyggelse af HIV 1-infektion

Emtricitabine/tenofoviridisoproxil er ikke altid effektivt med hensyn til at forebygge smitte med HIV 1. Det vides ikke, hvor lang tid der går efter start af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka - behandling, før den beskyttende virkning opnås.

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

Risiko for resistens med uopdaget HIV 1-infektion

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka udgør ikke i sig selv et komplet regime til behandling af HIV 1, og der er fremkommet HIV 1-resistente mutationer hos personer med uopdaget HIV 1-infektion, der kun tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

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

Betydning af adhærens

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

Patienter med hepatitis B- eller C-virusinfektion

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

Sikkerheden og virkningen af emtricitabine/tenofovirdisoproxil som proylakse før eksponering hos patienter med HBV- eller HCV-infektion er ikke fastlagt.

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

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 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, bør monitoreres nøje med både klinisk og laboratoriemæssig opfølgning i flere måneder, efter at behandlingen er stoppet. Hvis det er relevant, kan genoptagelse af hepatitis B-behandling være berettiget. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose, frarådes seponering, da forværring af hepatitis efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

Leversygdom

Emtricitabin/tenofovirdisoproxils sikkerhed og virkning er ikke blevet fastslået hos patienter med signifikante underliggende leversygdomme. Farmakokinetikken af tenofovir er blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og dosisjustering er ikke nødvendig. Farmakokinetikken af emtricitabin er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. På grund af minimal hepatisk metabolisme og den renale eliminationsvej for emtricitabin er det usandsynligt, at dosisjustering af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.8).

Monitorering af nyrefunktionen

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

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

Hos personer med risikofaktorer for nyresygdom skal nyrefunktionen monitoreres hyppigere.

Se også under Samtidig administration af andre lægemidler nedenfor.

Håndtering af nedsat nyrefunktion hos HIV 1-inficerede patienter

Hvis 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, 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 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 i tilfælde af progredierende fald i nyrefunktionen, når ingen anden årsag er blevet identificeret.

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil's 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 tenofoviridisoproxil 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 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 med et forlænget doseringsinterval. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) og hos patienter, som skal have hæmodialyse, da de nødvendige dosisreduktioner ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2).

Håndtering af nedsat nyrefunktion ved profylakse før eksponering

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

Indvirkning på knogler

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

Tenofoviridisoproxil kan også forårsage en reduktion i knoglemineraltætheden (BMD).

Hvis der er formodning om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal der søges råd i relevant omfang.

Behandling af HIV 1-infektion

I et 144-ugers kontrolleret klinisk studie (GS-99-903), hvor tenofoviridisoproxil blev sammenlignet med stavudin i kombination med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive patienter, blev der observeret små fald i 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 tenofoviridisoproxil 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 dette studie.

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

Profylakse før eksponering

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

Indvirkning på nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er usikkerhed om langtidsvirkningen af tenofoviridisoproxil toksiske virkninger på nyrer og knogler under behandling af HIV 1-infektion hos den pædiatriske population og om langtidsvirkningen af emtricitabine/tenofovir på nyrer og knogler, når det anvendes til profylakse før eksponering hos ikke-inficerede unge (se pkt. 5.1). Reversibiliteten af nefrotoksicitet efter afbrydelse af tenofoviridisoproxil i behandlingen af HIV 1, eller efter afbrydelse af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ved profylakse før eksponering, kan desuden ikke fastlægges fuldt ud.

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

Personer bør genevalueres ved hvert besøg for at bestemme, om de har en vedvarende høj risiko for HIV 1-infektion, når de anvender emtricitabine/tenofovir til profylakse før eksponering. Risikoen for HIV 1-infektion bør afvejes mod muligheden for påvirkning af nyrer og knogler ved langtidsbehandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

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 serumfosfat) skal evalueres før der startes på Emtricitabine/Tenofovir til behandling af HIV 1 eller til profylakse før eksponering, og den bør monitoreres under brugen på samme måde som hos voksne (se ovenfor).

Håndtering af nyrefunktion

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

Indvirkning på knogler

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

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Opportunistiske infektioner

Hiv 1-inficerede patienter, som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 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-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) eller NSAID i høj dosis er rapporteret hos hiv 1-inficerede patienter, som blev behandlet med tenofovirdisoproxil og havde risikofaktorer for nedsat nyrefunktion. Hvis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 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 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 tenofovirdisoproxil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især når de anvendes sammen med et hiv-regime, der indeholder tenofovirdisoproxil og en farmakokinetisk forstærker (ritonavir eller cobicistat).

Sikkerheden af tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil og en boosted hiv-proteasehæmmer, bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil.

Samtidig administration af tenofovirdisoproxil 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 administreres sammen med en tredje nukleosidanalog.

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 til ældre mennesker.

Lactose

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

Natrium

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 indeholder emtricitabin og tenofoviridisoproxil, kan interaktioner, som er identificeret med disse lægemidler individuelt, forekomme med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. 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 bør ikke administreres samtidig med andre lægemidler, som indholder emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofovirafenamid eller andre cytidinaloger, såsom lamivudin (se pkt. 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil.

Didanosin

Samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 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 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 (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 ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for bivirkninger af tenofovir, herunder renale lidelser. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Lopinavir/Ritonavir/ 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		

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 (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Didanosin/Tenofovirdisoproxil	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60% stigning i systemisk eksponering for didanosin.	<p>Samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).</p> <p>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.</p>
Didanosin/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	
Lamivudin/Tenofovirdisoproxil	<p>Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8 til ↑ 15) C_{max}: ↓ 24% (↓ 44 til ↓ 12) C_{min}: IB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 til ↑ 8) C_{max}: ↑ 102% (↓ 96 til ↑ 108) C_{min}: IB</p>	Lamivudin og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka må ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.4).
Efavirenz/Tenofovirdisoproxil	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 til ↓ 1) C_{max}: ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 2) C_{min}: IB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 til ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 til ↑ 22) C_{min}: IB</p>	Dosisjustering af efavirenz er ikke nødvendig.
ANTIINFEKTIVA		
Hepatitis B-virus (HBV) antivirale midler		

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 (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Adefovirdipivoxil/ Tenofovirdisoproxil	<p>Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 til ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 0) C_{min}: IB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 til ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 til ↑ 6) C_{min}: IB</p>	Adefovirdipivoxil og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 til ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 til ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 til ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 til ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 til ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 til ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 til ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 til ↑ 57)</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed med hyppig monitorering af nyrefunktionen, (se pkt. 4.4).</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 til ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 til ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen

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 (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	<p>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>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>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Enofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)</p>	<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>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir:</p>	<p>Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke virkningen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil,</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 (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 til ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 til ↑ 110)</p>	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.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 til ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 til ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 til ↑ 126)</p>	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)
Sofosbuvir/Velpatasvir	Sofosbuvir:	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 (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
(400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 til ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 til ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 til ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 til ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 til ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 til ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 til ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 til ↑ 48)</p>	<p>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 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.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 til ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 til ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 til ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/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>

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 (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	<p>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>	Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).
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>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 til ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af 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 (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 til ↑ 48)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 til ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 til ↑ 79)</p>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovireksponering kan forstærke bivirkninger relateret til 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.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔</p>	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og regimer indeholdende efavirenz frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 46) C _{max} : ↑ 44% (↑ 33 til ↑ 55) C _{min} : ↑ 84% (↑ 76 til ↑ 92)	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 q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxila

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 (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
	<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>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: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ribavirin/Tenofovirdisoproxil	<p>Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 to ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 to ↑ 1) C_{min}: IB</p>	Dosisjustering af ribavirin er ikke nødvendig.
Antivirale midler mod herpesvirus		

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 (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
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) C _{min} : IB	Dosisjustering af methadon er ikke nødvendig.

IB = ikke beregnet.

N/A = ikke relevant.

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

² Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

HIV 1-infektion

I et åbent, randomiseret klinisk studie hos voksne (GS-01-934, se pkt. 5.1) var de hyppigst indberettede bivirkninger, som blev anset for at have en mulig eller sandsynlig forbindelse til emtricitabin og/eller tenofoviridisoproxil, kvalme (12 %) og diarré (7 %). Emtricitabins og 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.

Profylakse før eksponering

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

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 tenofovirdisoproxil og emtricitabin baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring

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

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

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

³ Denne bivirkning, som blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier af emtricitabin hos voksne, eller i kliniske studier af emtricitabin hos pædiatriske hiv-patienter, eller i randomiserede, kontrollerede kliniske studier eller i programmet for forlænget adgang til 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 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).

Laktatacidose

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose 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 laktatacidosis, har øget risiko for at få svær laktatacidose 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 (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 nukleosidanalog af cytidin. Tenofovirdisoproxil omdannes *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat-(nukleotid)-analog 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-analoghæmmere af hiv-revers transkriptase.

Resistens

In vitro

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

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

In vivo – behandling af hiv

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

- M184V/I-mutationen udviklede sig hos 2/19 (10,5%) af de isolater, der blev analyseret fra patienter i emtricitabin/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.

In vivo – PrEP

Plasmaprøver fra 2 kliniske studier med forsøgspersoner uden HIV-infektion, iPrEx og Partners PrEP, blev analyseret for 4 HIV 1-varianter, der eksprimerer aminosyresubstitutioner (K65R, K70E, M184V

og M184I), som potentielt kan udvise resistens over for tenofovir eller emtricitabin. I det kliniske iPrEx-studie blev der ikke registreret HIV 1-varianter, som eksprimerede K65R, K70E, M184V eller M184I på tidspunktet for serokonvertering, blandt forsøgspersoner, som blev inficeret med HIV 1 efter optagelse i studiet. Hos 3 ud af 10 patienter, som havde akut HIV-infektion ved optagelse i studiet, blev M184I- og M184V-mutationer påvist i HIV hos 2 ud af 2 forsøgspersoner i emtricitabine/tenofoviridisoproxil-gruppen og hos 1 ud af 8 forsøgspersoner i placebogruppen.

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

Kliniske data

Behandling af HIV 1-infektion

I et åbent, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934) fik antiretroviral-naive voksne patienter inficeret med hiv-1 et regime med enten emtricitabin, tenofoviridisoproxil og efavirenz en gang daglig (n = 255) eller en kombinationsformulering med lamivudin og zidovudin administreret to gange daglig og efavirenz en gang daglig (n = 254). Patienterne i emtricitabin- og tenofoviridisoproxil-gruppen fik 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+ Tenofoviridisopro xil+efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil+ efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+efavir enz
Hiv 1-rna < 400 kopier/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-værdi	0,002**		0,004**	
% forskel (95%CI)	11% (4% til 19%)		13% (4% til 22%)	
Hiv 1-rna < 50 kopier /ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-værdi	0,021**		0,082**	
% forskel (95%CI)	9% (2% til 17%)		8% (-1% til 17%)	
Middel ændring fra <i>baseline</i> i CD4-celletal (celler/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-værdi	0,002 ^a		0,089 ^a	
Forskel (95%CI)	32 (9 til 55)		41 (4 til 79)	

* Patienter, som fik emtricitabin, 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).

Profylakse før eksponering

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

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

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

URAI = ubeskyttet receptivt analt samleje

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

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

	Placebo	Emtricitabine/tenofoviridisoproxil	P-værdi ^{a,b}
mITT-Analyse			
Serokonverteringer / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Relativ risikoreduktion (95% CI) ^b	42% (18%; 60%)		
URAI Inden for 12 Uger før Screening, mITT-Analyse			

Serokonverteringer / N	72/753	34/732	0,0349
Relativ risikoreduktion (95% CI) ^b	52% (28%; 68%)		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Placebo	Tenofovir-disoproxil 245 mg	Emtricitabine/tenofoviridisoproxil
Serokonverteringer / N ^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Forekomst pr. 100 personår (95% CI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)

Relativ risikoreduktion (95% CI)	—	67% (44%; 81%)	75% (55%; 87%)
----------------------------------	---	----------------	----------------

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

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

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

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

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

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/tenofovirdisoproxil hos den pædiatriske population med HIV 1-infektion.

Emtricitabine/tenofovirdisoproxil kliniske virkning og sikkerhed blev fastlagt ud fra studier, der er udført med emtricitabin og tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil

I studie GS-US-104-0321 blev 87 HIV 1-inficerede behandlingserfarne patienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med tenofovirdisoproxil (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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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 forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofoviridisoproxil (median eksponering for tenofoviridisoproxil var 331 uger).

Profylakse før eksponering hos den pædiatriske population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Bioækvivalensen mellem én 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 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 tenofovirdisoproxil fordeles emtricitabin og tenofovir i stort omfang i hele legemet. Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 4% og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,02-200 µg/mL. Tenofovirs proteinbinding *in vitro* til plasma- eller serumproteiner var mindre end henholdsvis 0,7 og 7,2% i tenofovirkoncentrationsområdet på 0,01 til 25 µg/mL.

Biotransformation

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

Elimination

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrerne med komplet genfindning af dosis opnået i urinen (ca. 86%) og fæces (ca. 14%). 13% af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min. Efter 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 filtrationshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af tenofovirs elimination. Efter oral administration er tenofovirs eliminationshalveringstid ca. 12 til 18 timer.

Ældre

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

Køn

Emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik er ens hos mænd og kvinder.

Etnisk oprindelse

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

Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med 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.

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

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data for emtricitabin og tenofovir efter samtidig administration i form af separate præparater eller i form af 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%) µg•t/mL hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion til 20 (6%) µg•t/mL, 25 (23%) µg•t/mL og 34 (6%) µg•t/mL hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Den gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovireksponering steg fra 2.185 (12%) ng•t/mL hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion til 3.064 (30%) ng•t/mL, 6.009 (42%) ng•t/mL og 15.985 (45%) ng•t/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%) µg•t/mL og tenofovirs koncentration steg over et tidsrum på 48 timer til 42.857 (29%) ng•t/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 tenofovirdisoproxil) 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/tenofovirdisoproxils 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 tenofovirdisoproxil 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.

Tenofovirdisoproxil

Non-kliniske studier af sikkerhedsfarmakologi for tenofovirdisoproxil 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. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i et peri- og postnatal toksicitetsstudie ved doser, der var toksiske for moderen.

Kombination af emtricitabin og tenofovirdisoproxil

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 Hjælpestoffer

Tabletterne

Stivelse, pregelatineret
Croscarmellosenatrium
Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstearylfumarat
Stearinsyre

Overtræk

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

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Holdbarhed efter første åbning af tabletkompartimentet: 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 tabletkompartimentet

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blistere

OPA/Alu/PE+DES/ - Aluminium blistere.

Pakningsstørrelser: 28, 84 filmovertrukne tabletter og 28 x 1 filmovertrukket tablet.

HDPE tabletkompartimentet

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletkompartiment med et børnesikkert og forseglet 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

EU/1/16/1151/001 - 28 filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1151/003 - 84 filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1151/005 - 28 x 1 filmovertrukken tablet

Tabletbeholderen

EU/1/16/1151/002 - 30 filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1151/004 - 90 (3 x 30) filmovertrukne tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. december 2016

Dato for seneste fornyelse: 15. september 2021

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 til enten unge patienter til behandling af hiv 1-infektion eller til voksne og unge til behandling af PrEP, er forsynet med en undervisningspakke for læger,

der indeholder produktresuméet og en passende undervisningsbrochure som beskrevet nedenfor:

- Undervisningsbrochure om HIV og nyrefunktion hos pædiatriske patienter
- PrEP-undervisningsbrochure til ordinerende læger med titlen ”Vigtige sikkerhedsoplysninger til ordinerende læger om Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ved indikationen Profylakse før eksponering (PrEP)”
- PrEP-tjekliste til ordinerende læger
- PrEP-undervisningsbrochure for personer i risikogruppe med titlen ”Vigtige oplysninger om Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka for at reducere risikoen for at få infektion forårsaget af humant immundefektvirus (HIV-infektion)”
- PrEP-huskekort

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
- At Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka frarådes til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion
- At det bør undgås at anvende Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka samtidig med eller efter nylig brug af nefrotoksiske lægemidler. Hvis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 -behandling påbegyndes (nyrefunktion ved *baseline*)
- Vigtigheden af regelmæssig monitorering af nyrefunktionen under Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -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 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, er uvis hos pædiatriske patienter
- At der bør søges råd hos en endokrinolog og/eller en nefrolog, hvis knogleabnormiteter mistænkes eller påvises hos pædiatriske patienter

PrEP-undervisningsbrochure til ordinerende læger:

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

PrEP-tjekliste for ordinerende læger:

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

PrEP-undervisningsbrochure for den udsatte person (skal udleveres af

læge/sundhedspersonale):

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

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

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON/ for blistere og tabletkholderen

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

for blistere:

28 filmovertrukne tabletter

84 filmovertrukne tabletter

28 x 1 filmovertrukken tablet

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 filmovertrukne tabletter: EU/1/16/1151/001

84 filmovertrukne tabletter: EU/1/16/1151/003

28 x 1 filmovertrukken tablet: EU/1/16/1151/005

For tabletbeholderen:

30 filmovertrukne tabletter: EU/1/16/1151/002

90 (3 x 30) filmovertrukne tabletter: EU/1/16/1151/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 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)

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 tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt og lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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 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
3. Sådan skal De tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 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 skal altid anvendes sammen med anden medicin til behandling af hiv-infektion.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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.

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

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

Tag ikke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka for at behandle HIV eller nedsætte risikoen for at få HIV, hvis De er allergisk over for emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproxil, eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

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

Inden De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka for at nedsætte risikoen for at få HIV

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kan kun hjælpe med at nedsætte Deres risiko for at få HIV, **før** De bliver smittet.

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka for at reducere risikoen for at få HIV:

- Tag Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hver dag **for at reducere Deres risiko, ikke kun når De mener, at De har været udsat at få for HIV-infektion.** Lad være med at springe Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka -doser over eller holde op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Glemte doser kan øge Deres risiko for at få en HIV-infektion.
- Bliv testet for HIV regelmæssigt.
- Hvis De mener, at De blev smittet med HIV, skal De straks fortælle Deres læge om det. Lægen vil muligvis udføre flere test for at sikre, at De stadig er HIV-negativ.
- **Det er ikke nødvendigvis nok at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka for at undgå at få HIV.**
 - Udøv altid sikker sex. Brug kondom for at reducere kontakten med sæd, vaginalvæsker og blod.
 - Del ikke personlige ting, der kan være forurenede med blod eller kropsvæsker, såsom tandbørster og barberblade, med andre.

- Lad være med at dele eller genbruge nåle og andet injektions- eller lægemiddeludstyr.
- Bliv testet for andre seksuelt overførbare infektioner, såsom syfilis og gonorré. Disse infektioner gør Dem mere modtagelig for HIV.

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

Hvis De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka for at behandle HIV eller reducere risikoen for at få HIV:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 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, eller, hvis De er inficeret med hiv, til at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mindre hyppigt. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka anbefales ikke, hvis De lider af svære nyresygdomme eller er i dialyse.

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

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

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

Fortæl Deres læge, hvis De ved, at De lider af osteoporose. Patienter med osteoporose har højere risiko for knoglebrud.

- **Tal med Deres læge, hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder hepatitis (gulstot).** 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. 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, uanset om De også har hiv. Det er vigtigt, at De ikke holder op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka uden først at tale med Deres læge. Se punkt 3, *”Hvis De holder op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka”*.
- **Tal med Deres læge, hvis De er over 65 år.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år.
- **Tal med Deres læge, hvis De ikke kan tåle lactose** (se *”Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka indeholder lactose”* senere i dette afsnit).

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

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

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

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

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

Indtagelse af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sammen med medicin som indeholder didanosin (til behandling af hiv-infektion): Hvis De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sammen med antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bygspejtkirtlen og laktacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider kan være dødelige, når medicin, der indeholder tenofovir-disoproxil 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 sammen med mad og drikke

- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 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**, 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 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.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 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

- **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 til behandling af HIV er:

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

Den anbefalede dosis af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka til at nedsætte risikoen for at få HIV er:

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

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

- **Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet.** For at sikre, at 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.
- **Hvis De bliver behandlet for HIV-infektion** vil Deres læge ordinere Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Se indlægssedlerne for de andre antiretrovirale midler for vejledning i, hvordan disse lægemidler skal tages.
- **Hvis De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka for at nedsætte risikoen for at få HIV,** skal De tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hver dag og ikke kun, når De mener, at De har været udsat for at blive smittet med HIV.

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

Hvis De har taget for meget Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

Hvis De glemmer en dosis

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

Hvis De kommer i tanke om en glemt dosis inden for 12 timer efter det tidspunkt, hvor De normalt tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, 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, 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, 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 tabletten.

Hold ikke op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **Hvis De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka for behandling af HIV-infektion**, kan det nedsætte effektiviteten af den behandling mod HIV, som Deres læge anbefaler, hvis De stopper med at tage tabletterne.
- **Hvis De tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka for at nedsætte risikoen for at få HIV**, må De ikke holde op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eller springe en dosis over. Hvis De stopper med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka eller springer en dosis over, kan det øge Deres risiko for at blive smittet med HIV.

→ **Hold ikke op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 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 nyrene (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 nyrene, udskillelse af store mængder urin, tørst, nyresvigt, skade på tubulære celler i nyrene
- blødgøring af knoglerne (med knoglesmerter og af og til med knoglebrud til følge)
- rygsmerter på grund af nyreproblemer

Skade på tubulære celler i nyrene 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 tillukket 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 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:
Tabletterne: 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 indeholder lactose", "Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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

Österreich

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

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Sverige

KRKA Sverige AB

Tηλ: + 357 24 651 882

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

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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