

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg / 245 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (svarende til 291,5 mg tenofovirdisoproxilphosphat eller 136 mg tenofovir).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Blå, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter uden delekærv, der måler ca. 19,35 mm x 9,75 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af HIV 1-infektion

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

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

Profylakse før eksponering (Pre-exposure prophylaxis, PrEP)

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

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

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

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

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i 12 timer efter tidspunktet, hvor dosen normalt skulle tages, skal patienten tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, må patienten ikke tage en ny dosis.

Særlige populationer

Ældre:

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion:

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

Voksne med nedsat nyrefunktion:

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil 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. Anvendelse anbefales ikke til personer uden HIV 1-infektion med CrCl <60 ml/min., da dette 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 enkelt-dosis af emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos ikke-HIV-inficerede forsøgspersoner med varierende grader af nedsat nyrefunktion anbefales det at administrere hver 48. time (se pkt. 4.4).	Anbefales ikke til denne population.
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) og hæmodialysepatienter	Anbefales ikke, fordi der ikke kan opnås passende dosisreduktioner med kombinationstabletten.	Anbefales ikke til denne population.

Pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion:

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

Nedsat leverfunktion:

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

Pædiatrisk population:

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

Administration

Oral administration. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal helst tages sammen med mad. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva filmovertrukne tabletter kan indgives 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 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 Zentiva 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/Tenofovir disoproxil Zentiva er ikke altid effektivt med hensyn til at forebygge smitte med HIV 1. Det vides ikke, hvor lang tid der går efter start af emtricitabin/tenofovirdisoproxil, før den beskyttende virkning opnås.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva som profylakse før eksponering.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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.

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

Betydning af adhærens:

Der er en stærk korrelation mellem emtricitabine/tenofovir disoproxil -behandlingens effektivitet med hensyn til at reducere risikoen for at få HIV 1 og adhærens påvist ved målbare lægemiddelniveauer i

blodet (se pkt. 5.1). Personer uden HIV 1-infektion skal med jævne mellemrum tilrådes at overholde den anbefalede daglige Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-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 emtricitabin/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.

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

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

Leversygdom

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil's 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 Zentiva er nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Indvirkning på nyrer og knogler hos voksne

Indvirkning på nyrerne

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

Monitorering af nyrefunktionen

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

Hos personer uden risikofaktorer for nyresygdom anbefales det, at nyrefunktionen (kreatininclearance

og serumfosfat) monitoreres efter 2-4 ugers behandling, efter 3 måneder og derefter hver 3.-6. måned.

Hos personer med risikofaktorer for nyresygdom skal nyrefunktionen monitoreres hyppigere.

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

Håndtering af nedsat nyrefunktion hos HIV 1-inficerede patienter:

Hvis serumfosfat er $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l), eller kreatininclearance er reduceret til < 50 ml/min hos patienter, der får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 Zentiva hos patienter, hvor kreatininclearance falder til < 50 ml/min eller serumfosfat til $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i tilfælde af progredierende fald i nyrefunktionen, når ingen anden årsag er blevet identificeret.

Emtricitabin/tenofovirdisoproxils renale sikkerhed er kun blevet undersøgt i meget begrænset omfang hos HIV 1-inficerede patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min). Det anbefales at justere doseringsintervallet hos HIV 1-inficerede patienter med kreatininclearance 30–49 ml/min (se pkt. 4.2). Begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at det forlængede doseringsinterval ikke er optimalt og kunne resultere i øget toksicitet og muligvis utilstrækkeligt respons. I et lille klinisk studie havde en undergruppe af patienter med kreatininclearance mellem 50 og 60 ml/min, som fik tenofovirdisoproxil i kombination med emtricitabin en gang i døgnet, 2–4 gange højere eksponering for tenofovir og forværring af nyrefunktionen (se pkt. 5.2). Det er derfor nødvendigt nøje at vurdere fordele og risici, når Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva med et forlænget doseringsinterval. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ikke blevet undersøgt hos personer uden HIV 1-infektion med kreatininclearance ≥ 60 ml/min og anbefales derfor ikke til denne population. Hvis serumfosfat er $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance reduceret til < 60 ml/min hos en person, der får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva hos personer, hvor kreatininclearance er faldet til < 60 ml/min eller serumfosfat 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 bidrager til frakturer, kan være forbundet med proksimal renal tubulopati induceret af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

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

Hvis der er mistanke eller opdages knogleabnormiteter, skal der søges råd i relevant omfang.

Behandling af HIV 1-infektion

I et 144-ugers kontrolleret, klinisk studie (GS-99-903), hvor tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil efter 144 uger. Faldet i BMD i hoften var signifikant større i denne gruppe indtil 96 uger. Der var imidlertid ingen øget risiko for frakturer eller evidens for klinisk relevante

knogleabnormiteter over 144 uger i 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. Samlet set i lyset af knogleabnormiteter forbundet med tenofoviridisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata om virkningen af tenofoviridisoproxil på knoglesundhed og brudrisiko, andre behandlingsregimer bør 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 middelændringerne i BMD fra baseline til uge 24 fra 0,4% til -1,0% i hoften, rygsøjlen, lårbenshalsen og trochanter hos mænd, der fik daglig emtricitabin/tenofoviridisoproxil-profylakse (n = 247) versus placebo (n = 251).

Indvirkning på nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er usikkerhed om langtidsvirkningen af tenofoviridisoproxil på knogler og nyrer under behandling af HIV 1-infektion hos pædiatriske patienter og langtidsvirkningen af emtricitabin/tenofoviridisoproxil på nyrer og knogler, når det anvendes til profylakse før eksponering hos ikke-inficerede unge (se pkt. 5.1). Reversibiliteten af nefrotoksicitet efter ophør af behandling med tenofoviridisoproxil i behandlingen af HIV 1, eller efter afbrydelse af emtricitabin/tenofoviridisoproxil ved profylakse før eksponering, kan desuden ikke fastlægges fuldt ud.

Multidisciplinær tilgang anbefales for at afveje benefit/risk-forholdet ved brugen af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 disoproxil Zentiva 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 Zentiva.

Indvirkning på nyrerne

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

Monitorering af nyrefunktionen

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

Håndtering af nyrefunktion

Hvis serumphosphat bekræftes at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pædiatrisk patient, der får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 Zentiva skal afbrydes. Afbrydelse af brugen af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva frarådes hos personer under 18 år med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke initieres hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 usikker (se pkt. 5.1).

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

Vægt og metaboliske parametre

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

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos HIV-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktæmi, 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 immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Opportunistiske infektioner

HIV 1-inficerede patienter, som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (se pkt. 4.5). Hvis samtidig brug med nefrotoksiske lægemidler ikke kan undgås, bør nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af multiple ikke-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) eller NSAID i høj dosis er rapporteret hos HIV 1-inficerede patienter, som blev behandlet med tenofovirdisoproxil og havde risikofaktorer for nedsat nyrefunktion. Hvis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 boostet proteasehæmmer skal evalueres omhyggeligt hos HIV 1-inficerede patienter med renale risikofaktorer.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke administreres sammen med andre lægemidler, som indeholder emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid eller andre cytidinanaloger, såsom lamivudin (se pkt. 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 boostet HIV-proteasehæmmer, bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil.

Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin

Samtidig administration 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 tenofovirdisoproxil 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 Zentiva administreres sammen med en tredje nukleosidanalog.

Ældre

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva til ældre mennesker.

Hjælpemidler

Denne medicin indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet og er således 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 Zentiva indeholder emtricitabin og tenofovirdisoproxil, kan interaktioner, som er identificeret med disse lægemidler individuelt, forekomme med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

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

Samtidig brug anbefales ikke

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil.

Didanosin:

Samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og Tabel 2).

Lægemidler, som udskilles gennem nyrene:

Da emtricitabin og tenofovir primært udskilles gennem nyrene, kan administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eller dets individuelle komponent(er) og andre lægemidler ses i Tabel 2 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“, to gange dagligt som „b.i.d.“, og en gang dagligt som „q.d.“). 90% konfidensinterval er vist i parenteser, hvis det er muligt.

Tabel 2: Interaktion mellem Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eller dets individuelle komponent(er) og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
ANTIINFJEKTIVA		
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.	

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 Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
NRTI'er		
Didanosin/ Tenofovirdisoproxil	Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60% stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt.	Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion.
Lamivudin/Tenofovirdisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% til ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 til ↓ 12) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 til ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 til ↑ 108) C _{min} : IB	Lamivudin og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva må ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.4).
Efavirenz/Tenofovirdisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 2) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 til ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 til ↑ 22) C _{min} : IB	Dosisjustering af efavirenz er ikke nødvendig.

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 Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
ANTIINFEKTIVA		
Hepatitis B-virus (HBV) antivirale midler		
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 Zentiva 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>

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 Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
<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>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 til ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 til ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 til ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 til ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 til ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 til ↑ 70)</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

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 Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)</p>	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 til ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 til ↑ 110)</p>	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke virkningen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil at (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 er ikke nødvendig. Den forøgede tenofovireksponering kan forstærke bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS 331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 til ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 til ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 til ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 til ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 til ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 til ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 til ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 til ↑ 48)</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af 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>

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 Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
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}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 til ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 til ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 til ↑ 59)</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af 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> <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 Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
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 Zentiva (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: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 til ↑ 143)</p>	Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og regimer indeholdende efavirenz frarådes.

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

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 Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af 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/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen, (se pkt. 4.4).</p>

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

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 Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
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 gennemført med yderligere voxilaprecir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos HCV-inficerede patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Hiv 1-infektion:

I et åbent, randomiseret klinisk studie hos voksne (GS-01-934, se pkt. 5.1) var de hyppigst indberettede bivirkninger, som blev anset for at have en mulig eller sandsynlig forbindelse til emtricitabin og/eller tenofoviridisoproxil, kvalme (12%) og diarré (7%). Emtricitabins og tenofoviridisoproxils sikkerhedsprofiler i dette 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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil i to randomiserede placebokontrollerede studier (iPrEx, Partners PrEP), hvor 2.830 voksne uden HIV 1-infektion fik emtricitabin/tenofoviridisoproxil én gang dagligt som profylakse før eksponering. Patienterne blev gennemsnitligt fulgt i henholdsvis 71 uger og 87 uger. Den hyppigste bivirkning i emtricitabin/tenofoviridisoproxil-gruppen i iPrEx-studiet var hovedpine (1%).

Tabel over bivirkninger

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

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

Frekvens	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
Blod og lymfesystem		
<i>Almindelig:</i>	neutropeni	
<i>Ikke almindelig:</i>	anæmi ²	
Immunsystemet		
<i>Almindelig:</i>	allergiske reaktioner	
Metabolisme og ernæring		
<i>Meget almindelig:</i>		hypofosfatæmi ¹
<i>Almindelig:</i>	hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi	
<i>Ikke almindelig:</i>		hypokaliæmi ¹
<i>Sjælden:</i>		laktacidose
Psykiske forstyrrelser		
<i>Almindelig</i>	insomnia, unormale drømme	
Nervesystemet		
<i>Meget almindelig:</i>	hovedpine	svimmelhed
<i>Almindelig:</i>	svimmelhed	hovedpine
Mave-tarm-kanalen		
<i>Meget almindelig:</i>	diarré, kvalme	diarré, opkastning, kvalme

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
<i>Almindelig:</i>	forhøjet amylase herunder forhøjet pancreasamylase, forhøjet serumlipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi	abdominalsmerter, abdominal distension, flatulens
<i>Ikke almindelig:</i>		pancreatitis
Lever og galdeveje		
<i>Almindelig:</i>	forhøjet serum-aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller forhøjet serum-alanin-aminotransferase (ALAT), hyperbilirubinæmi	forhøjede aminotransferaser
<i>Sjælden:</i>		steatosis hepatis, hepatitis
Hud og subkutane væv		
<i>Meget almindelig:</i>		udslæt
<i>Almindelig:</i>	vesikulobulløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (øget pigmentering) ²	
<i>Ikke almindelig:</i>	angioødem ³	
<i>Sjælden:</i>		angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv		
<i>Meget almindelig:</i>	forhøjet kreatinkinase	
<i>Ikke almindelig:</i>		rabdomyolyse ¹ , muskelsvækkelse ¹
<i>Sjælden:</i>		osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) ^{1,3} , myopati ¹
Nyrer og urinveje		
<i>Ikke almindelig:</i>		øget kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati, herunder Fanconis syndrom
<i>Sjælden:</i>		nyresvigt (akut og kronisk), akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) ³ , nefrogen diabetes insipidus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
<i>Meget almindelig:</i>		asteni
<i>Almindelig:</i>	smarter, 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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). Proximal 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 i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekomenseret leversygdom, eller patienter der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofoviridisoproxil, herunder med letal udgang.

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 tenofoviridisoproxilfumarat i en median periode på 331 uger. 8 af de 89 patienter (9%) fik seponeret studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. 5 forsøgsdeltagere (5,6%) havde laboratoriefund, var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse fik seponeret behandlingen med tenofoviridisoproxil. 7 patienter havde en estimeret glomerulær filtrationshastighed (GFR) mellem 70 og 9 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 nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nefrotoksicitet hos alle voksne med nedsat nyrefunktion, som behandles med Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Zentiva (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil Zentiva 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 tenofovirindosen 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 1:

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 – profylakse før eksponering

Plasmaprøver fra 2 kliniske studier med forsøgspersoner uden HIV-1 infektion, iPrEx og Partners PrEP, blev analyseret for 4 HIV-1 varianter, der eksprimerer aminosyresubstitutioner (dvs. 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 emtricitabin/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 emtricitabin/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 dagligt (n = 255) eller en kombinationsformulering med lamivudin og zidovudin administreret to gange dagligt og efavirenz en gang dagligt (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 studie var at opnå og vedligeholde bekræftede HIV 1-RNA-koncentrationer < 400 kopier/ml i 48 uger. Sekundære virkningsanalyser i løbet af de 144 uger omfattede andelen af patienter med HIV 1-rna-koncentrationer < 400 eller < 50 kopier/ml og en ændring i CD4-celletallet fra *baseline*.

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

Tabel 4: 48- og 144-ugers data vedrørende virkning fra studie GS-01-934, hvor emtricitabin, 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+ tenofovir- disoproxil + efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz	Emtricitabin+ tenofovir- disoproxil+ efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz
HIV-1-rna < 400 kopier/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-værdi	0,002**		0,004**	
% forskel (95% CI)	11% (4% til 19%)		13% (4% til 22%)	
HIV -1-rna < 50 kopier/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-værdi	0,021**		0,082**	
% forskel (95% CI)	9% (2% til 17%)		8% (-1% til 17%)	
Middel ændring fra <i>baseline</i> i CD4-celletal (celler/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-værdi	0,002 ^a		0,089 ^a	

	GS-01-934 Behandling i 48 uger	GS-01-934 Behandling i 144 uger
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 dagligt med emtricitabin og tenofoviridisoproxil i kombination med lopinavir/ritonavir administreret en eller to gange dagligt. 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 - 5 log₁₀ reduktion) (se pkt. 4.4).

Profylakse før eksponering

PrEx-studiet (CO-US-104-0288) evaluerede emtricitabin/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 = 1.248)	Emtricitabin/ tenofoviridisoproxil (n = 1.251)
Alder (år), gennemsnit (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Race, N (%)		
Sort/afroamerikaner	97 (8)	117 (9)
Hvid	208 (17)	223 (18)
Blandet/andet	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-leukocytetesterase-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	Emtricitabin/ tenofovirdisoproxil	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 emtricitabin/tenofovirdisoproxil, blev vurderet for detekterbare plasma- eller intracellulære tenofovirdisoproxil-DP-niveauer.

Det kliniske studie Partners PrEP (CO-US-104-0380) evaluerede emtricitabin/tenofovirdisoproxil, tenofovirdisoproxil 245 mg og placebo hos 4.758 forsøgspersoner fra Kenya eller Uganda, som ikke var inficeret med HIV, og som var i serodiskordante heteroseksuelle parforhold. Forsøgspersonerne 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 = 1.584)	Tenofovir- disoproxil 245 mg (n = 1.584)	Emtricitabin/ tenofovirdisoproxil (n = 1.579)
Alder (år), Median (1. kvartil, 3. kvartil)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Køn, N (%)			
Mænd	963 (61)	986 (62)	1.013 (64)
Kvinder	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Vigtigste parkarakteristika, N (%) eller Median (1. kvartil, 3. kvartil)			
Gift med studiepartner	1.552 (98)	1.543 (97)	1.540 (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 emtricitabin/tenofovirdisoproxil-eksponering, og forekomsten af HIV 1-serokonvertering hos kvinder var 0,95/100 personår med emtricitabin/tenofovirdisoproxil-eksponering. Virkning var stærkt korreleret med adhærens vurderet ud fra påvisning af plasma- eller intracellulære lægemiddelniveauer og var højere blandt deltagere i et delstudie, 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	Emtricitabin/ tenofoviridisoproxil
Serokonverteringer / N ^a	52/ 1.578	17/ 1.579	13/ 1.576
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/		Risikoestimat for HIV 1-beskyttelse Detektering af vs. ingen detektering af tenofovir	
	Case	Kohorte	Relativ risikoreduktion(95% CI)	p-værdi
FTC/tenofoviridisoproxil-gruppe ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Tenofoviridisoproxil-gruppe ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Adhærensstudie	Deltagere i adhærensstudiet^b		Relativ risikoreduktion(95% CI)	p-værdi
	Placebo	Tenofoviridisoproxil 245 mg Emtricitabin/ tenofoviridisoproxil		
Serokonverteringer / N ^b	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a "Case" = HIV-serokonvertering; "Kohorte" = 100 tilfældigt udvalgte forsøgspersoner fra hver af tenofoviridisoproxil 245 mg og emtricitabin/tenofoviridisoproxil-grupperne. Kun case- eller kohorte-prøver fra forsøgspersoner randomiseret til enten tenofoviridisoproxil 245 mg eller emtricitabin/tenofoviridisoproxil blev vurderet for detekterbart plasmaniveau af tenofovir.

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

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos børn og unge under 12 år -er ikke klarlagt.

Behandling af HIV 1-infektion hos den pædiatriske population

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

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

Studier med emtricitabin

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

Studier med tenofoviridisoproxil

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

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

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

Profylakse før eksponering hos den pædiatriske population

Emtricitabin/tenofoviridisoproxils 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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil til profylakse før eksponering hos unge er usikre (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 indgivelse 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/tenofovirdisoproxil 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 indgivet 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 emtricitabin/tenofovirdisoproxil 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 til 200 µg/ml. Tenofovirs proteinbinding *in vitro* til plasma- eller serumproteiner var mindre end henholdsvis 0,7 og 7,2% i tenofovir-koncentrationsområdet 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/tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil 245 mg eller 6,5 mg/kg kropsvægt tenofoviridisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg oralt dagligt, svarede til eksponeringen hos voksne, der fik 245 mg tenofoviridisoproxil en gang dagligt. Der er ikke udført farmakokinetiske studier med tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil) 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/tenofoviridisoproxil hos patienter med nedsat nyrefunktion. Farmakokinetiske parametre blev hovedsageligt bestemt efter administration af enkelte doser 200 mg emtricitabin eller 245 mg tenofoviridisoproxil til ikke-HIV-inficerede forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion. Graden af nedsat nyrefunktion blev defineret i henhold til kreatininclearance (CrCl) ved *baseline* (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50 – 79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30 – 49 ml/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10 – 29 ml/min).

Den gennemsnitlige (% variationskoefficient) emtricitabineksponering steg fra 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion til 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ og 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

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

Det øgede dosisinterval for emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos HIV 1-inficerede patienter med moderat nedsat nyrefunktion forventes at resultere i højere peak-plasmakoncentrationer og lavere C_{min} -niveauer sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Hos forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadiet (*End Stage Renal Disease, ESRD*), som havde behov for hæmodialyse, steg lægemiddelkoncentrationen betragteligt imellem dialyserne over et tidsrum på 72 timer til 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ og tenofovirs koncentration steg over et tidsrum på 48 timer til 42.857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{ml}$.

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

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

Nedsat leverfunktion

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

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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Emtricitabin

Prækliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Tenofoviridisoproxil

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

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

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

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofoviridisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i et peri- og postnatalt toksicitetsstudie ved doser, der var toksiske for moderen.

Kombination af emtricitabin og tenofoviridisoproxil

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

MikrokrySTALLINSK cellulose
Croscarmellosenatrium
Talcum
Hydrofob kolloid silica
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol
Titandioxid
Macrogol
Talcum
Indigotin (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Opbevares ved temperaturer under 30°C efter åbning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletholder med et børnesikret polypropylenlåg og varmeinduceret forsegling (med aluminiumsfolie) indeholdende 30 filmovertrukne tabletter sammen med silicagel-tørremiddel i en HDPE-beholder.

Fås i følgende pakningsstørrelser:

Pakning med 1 tabletholder med 30 filmovertrukne tabletter og pakning med 90 (3 tabletholdere med hver 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Beholderen åbnes ved at trykke det børnesikrede låg ned, mens der drejes mod uret.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1148/001
EU/1/16/1148/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9 November 2017
Dato for seneste fornyelse:

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

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Rumænien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

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

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som forventes at ordinere/anvende Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva
- At Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva frarådes til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion
- At det bør undgås at anvende Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva samtidig med eller efter nylig brug af nefrotoksiske lægemidler. Hvis Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva anvendes sammen med nefrotoksiske lægemidler, skal nyrefunktionen monitoreres omhyggeligt i overensstemmelse med den anbefalede tidsplan
- At pædiatriske patienters nyrefunktion skal vurderes, før Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva behandling påbegyndes (nyrefunktion ved baseline)
- Vigtigheden af regelmæssig monitorering af nyrefunktionen under Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva 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 Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva 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 Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva, p.t. er usikkert 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 Zentiva 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 til 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 Zentiva 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 Zentiva tages
- Give oplysninger om bivirkninger
- Give oplysninger om, hvordan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva opbevares

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

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

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

Ydre karton / Etiket til beholder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter
emtricitabin/tenofovirdisoproxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (svarende til 291,5 mg tenofovirdisoproxilphosphat eller 136 mg tenofovir).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne-tabletter

30 filmovertrukne tabletter.

90 (3 tabletbeholdere med hver 30) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Opbevares ved temperaturer under 30 °C efter åbning.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1148/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1148/002 90 (3x30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [Kun på yderpakningen]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [Kun på yderpakningen]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC [Kun på yderpakningen]
SN [Kun på yderpakningen]
NN [Kun på yderpakningen]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg / 245 mg filmovertrukne tabletter emtricitabin/tenofovirdisoproxil

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva bruges til at behandle infektion forårsaget af humant immundefektvirus 1 (HIV 1-infektion)** hos voksne.
- **Det bruges også til at behandle HIV hos unge i alderen fra 12 til under 18 år, som vejer mindst 35 kg**, og som allerede er blevet behandlet med andre HIV-lægemidler, som ikke længere er effektive, eller som har forårsaget bivirkninger.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal altid anvendes sammen med anden medicin til behandling HIV-infektion.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 under behandling med dette lægemiddel, selvom risikoen sænkes ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer.

Denne medicin helbreder ikke HIV-infektionen. Du kan stadig få infektioner eller andre sygdomme forbundet med HIV-infektion, mens du tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva,.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 du vide, før du begynder at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Hvis dette gælder for dig, skal du omgående fortælle din læge det.

Inden du tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for at nedsætte risikoen for at få HIV:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kan kun hjælpe med at nedsætte din risiko for at få HIV, **før** du bliver smittet.

- **Du skal være HIV-negativ, Inden du tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for at nedsætte risikoen for at få HIV:** Du skal testes for at sikre, at du ikke allerede har HIV-infektion. Du må ikke tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for at nedsætte din risiko, medmindre det er bekræftet, at du er HIV-negativ. Personer, der har HIV, skal tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med andre lægemidler.
- **Mange HIV-tests kan have svært ved at måle en nyligt opstået infektion.** Hvis du får en influenzalignende sygdom, kan det betyde, at du for nyligt er blevet smittet med HIV. Følgende kan være tegn på HIV-infektion:
 - træthed
 - feber
 - led- eller muskelsmerter
 - hovedpine
 - opkastning eller diarre
 - hududslæt
 - nattesved
 - forstørrede lymfeknuder i halsen eller lysken

Fortæl din læge om al influenzalignende sygdom – enten i måneden, før du starter med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, eller når som helst, mens du tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis du tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for at nedsætte risikoen for at få HIV:

- Tag Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hver dag **for at reducere din risiko, ikke kun når du mener, at du har været udsat for at blive smittet med HIV.** Lad være med at springe Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-doser over eller holde op med at tage det. Glemte doser kan øge din risiko for at få en HIV-infektion.
- Bliv testet for HIV regelmæssigt.
- Hvis du mener, at du blev smittet med HIV, skal du straks fortælle din læge om det. Lægen vil muligvis udføre flere tests for at sikre, at du stadig er HIV-negativ.
- **Det er ikke nødvendigvis nok at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 dig mere modtagelig for HIV.

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

Hvis du tager Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Zentiva for at behandle HIV eller nedsætte risikoen for at få HIV:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kan have indvirkning på Deres nyrer.** Før og under behandlingen kan din læge bestille blodprøver for at kontrollere nyrefunktionen. Fortæl din læge, hvis du har haft en nyresygdom, eller hvis en test har vist, at du har problemer med nyrerne. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke anvendes til unge med eksisterende nyreproblemer. Hvis du har nyreproblemer, vil din læge muligvis råde dig til at holde op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, eller, hvis du allerede har HIV, til at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mindre hyppigt. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva anbefales ikke, hvis du lider af svære nyresygdomme eller er i dialyse.
- **Knogleproblemer** (viser sig som vedvarende eller forværret knoglesmerter og giver somme tider anledning til brud) kan også forekomme på grund af skader på tubulære celler i nyrerne (se punkt 4, Bivirkninger). Fortæl din læge, hvis du har knoglesmerter eller brud.

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

Tenofovirdisoproxils virkning på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for brud hos voksne og pædiatriske patienter er uvis.

Fortæl det til din læge, hvis du ved, at du lider af osteoporose. Patienter med osteoporose har en højere risiko for brud.

- **Tal med din læge, hvis du tidligere har haft en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter, som er inficeret med HIV og har leversygdom (inklusive kronisk hepatitis B eller C), og som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis du har hepatitis B eller C, vil din læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for dig.
- **Kend din status for hepatitis B virus (HBV)-infektion,** inden du begynder at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Hvis du har hepatitis B, er der en alvorlig risiko for at få leverproblemer, når du holder op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, uanset om du også har HIV. Det er vigtigt, at du ikke holder op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva uden først at tale med din læge. Se punkt 3, Sådan skal du tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
- **Tal med din læge, hvis du er over 65 år.** Kombinationen af emtricitabine/tenofovir disoproxil er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år.

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Tag ikke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, hvis du allerede tager anden medicin som indeholder indholdsstofferne i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin og tenofovirdisoproxil) eller antiviral medicin, som indeholder tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Indtagelse af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva samtidigt med andre lægemidler, som kan skade dine nyrer: Det er specielt vigtigt at fortælle din læge, hvis du tager nogen af disse lægemidler, herunder

- aminoglykosider (mod bakterieinfektion)
- amphotericin B (mod svampeinfektion)
- foscarnet (mod virusinfektion)
- ganciclovir (mod virusinfektion)

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

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

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

Indtagelse af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med medicin som indeholder didanosin (til behandling af HIV-infektion): Hvis du tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 bugspytkirtlen og laktacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der somme tider kan være dødelige, når medicin, der indeholder tenofovirdisoproxil og didanosin, blev indtaget samtidigt. Din læge vil nøje tage stilling til om, det er nødvendigt at behandle dig med kombinationer af tenofovir og didanosin.

Fortæl din læge det, hvis du tager nogen af disse lægemidler. Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Brug af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med mad og drikke
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal så vidt muligt tages sammen med mad.

Graviditet og amning

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

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

- **Du må ikke amme, mens du er i behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**, fordi de aktive stoffer i denne medicin udskilles i mælken hos mennesker.
- Hvis du er en kvinde med HIV, anbefales det, at du ikke ammer for at undgå at overføre virus til barnet via mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva indeholder natrium

Denne medicin indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet og er i det væsentlige "natriumfri".

3. Sådan skal du tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Den anbefalede dosis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva til behandling af HIV er:

- **Voksne:** En tablet om dagen. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal så vidt muligt tages

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 Zentiva 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 du har problemer med at synke, kan du knuse tablettens spids 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, din læge har anbefalet. For at sikre at medicinen er fuldt ud effektiv og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. Du må ikke ændre din dosis, medmindre du har fået besked på det af din læge.

Hvis du bliver behandlet for HIV-infektion, vil din læge vil ordinere Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Se indlægssedlerne for de andre antiretrovirale midler for vejledning i, hvordan disse lægemidler skal tages.

- Hvis du tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for at nedsætte risikoen for at få HIV, skal du tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hver dag og ikke kun, når du mener, at du har været udsat for at blive smittet med HIV.

Spørg din læge, hvis du vil vide mere om, hvordan du undgår at få HIV eller forhindrer spredning af HIV til andre mennesker.

Hvis du har taget for meget Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Hvis du har glemt at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Det er vigtigt, at du husker at tage alle doser Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

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

Hvis du kaster op mindre end en time efter, du har taget Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, skal du tage en ny tablet. Du behøver ikke tage en ny tablet, hvis du kastede op mere end en time efter, du tog Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tablettens.

Hold ikke op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Hold ikke op med at tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva uden først at have talt med din læge.

- **Hvis du har hepatitis B**, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva uden først at konsultere din læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af din hepatitis, hvilket kan være livstruende.

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

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

4. Bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

- **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 du tror, du har laktatacidose, skal du 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 du 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 du ser disse eller andre symptomer på inflammation eller infektion, skal du straks søge læge.

Bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan opstå hos flere end 1 ud af 10 personer):

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

Prøver kan også vise:

- nedsat indhold af fosfat i blodet,
- forhøjet kreatinkinase.

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

- smerter, mavesmerter,

- søvnløshed, unormale drømme,
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider, oppustethed, afgang af tarmluft (flatulens),
- udslæt (inklusive røde pletter eller skjolder, undertiden med blærer eller hævelse af huden), som kan være allergiske reaktioner, kløe, ændringer i hudfarven, herunder pletvis 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 dig mere modtagelig for infektion),
- forhøjet indhold af triglycerider (fedtsyrer), galde eller glucose (sukker) i blodet,
- problemer med lever og bugspytkirtel.

Ikke almindelige bivirkninger (kan opstå hos op til 1 ud af 100 personer):

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

Prøver kan også vise:

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

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

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

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

Hvis du bemærker nogen af de ovenfor anførte bivirkninger, eller hvis nogen af bivirkningerne bliver alvorlige, skal du tale med lægen eller apotekpersonalet.

Hyppigheden af følgende bivirkninger kendes ikke.

- Problemer med knoglerne. Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin såsom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 du tager denne type medicin i længere tid, tager kortikosteroider, drikker alkohol, hvis du har et meget svagt immunsystem, eller hvis du er overvægtig. Tegn på knoglenekrose er:
 - stivhed i led,
 - smerter i led (særligt i hofter, knæ og skuldre),
 - svært ved at bevæge sig,

Hvis du bemærker nogen af disse symptomer, skal du søge læge.

Under HIV-behandling kan der forekomme en stigning i legemsvægt og 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 tage prøver 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 du bemærker nogen af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Opbevares ved temperaturer under 30°C efter åbning.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva indeholder:

- **Aktive stoffer:** emtricitabin og tenofovirdisoproxilphosphat. Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (svarende til 291,5 mg tenofovirdisoproxilphosphat eller 136 mg tenofovir).
- **Øvrige indholdsstoffer:**
Tabletterne: mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, talcum, hydrofob kolloid silica, magnesiumstearat.
Filmovertræk: polyvinylalkohol, titandioxid, macrogol, talcum, indigotin (E 132).

Udseende og pakningsstørrelser

Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter er blå, ovale bikonvekse filmovertrukne tabletter uden delekærv, der måler ca. 19,35 x 9,75 mm.

Pakningsstørrelser:

Pakning med 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og pakning med 3 tabletbeholdere med hver 30 filmovertrukne tabletter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Beholderen åbnes ved at trykke det børnesikrede låg ned, mens det drejes mod uret.

Hver tabletbeholder indeholder silicagel-tørremiddel, der skal blive i tabletbeholderen, for at beskytte dine tabletter. Silicagel-tørremidlet er i en separat beholder og må ikke sluges.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

Fremstiller

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Rumænien

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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