

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (tilsvarende 291,5 mg tenofovirdisoproksilfosfat eller 136 mg tenofovir).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Blå, oval, bikonveks filmdrasjert tablett uten delestrek med målene 19,35 mm x 9,75 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av hiv-infeksjon

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er indisert i antiretroviral kombinasjonsterapi for behandling av hiv-1-infiserte voksne (se pkt. 5.1).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er også indisert til behandling av hiv-1-infiserte ungdommer, der NRTI-resistens eller -toksisitet utelukker bruk av førstelinjemidler (se pkt.4.2, 4.4 og 5.1).

Pre-eksposisjonell profylakse (PrEP)

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er indisert for pre-eksposisjonell profylakse i kombinasjon med praktisering av sikker sex for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-smitte hos voksne og ungdom med høy risiko (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Behandling av hiv hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre, som veier minst 35 kg

En tablett én gang per dag.

Forebygging av hiv hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 35 kg

Én tablett én gang per dag.

Separate preparater med emtricitabin og tenofovirdisoproksil er tilgjengelige for behandling av hiv-1-infeksjon dersom det blir nødvendig å seponere eller justere dosen av én av komponentene i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Se også preparatomtalen for disse legemidlene.

Dersom det hoppes over en dose med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tas så snart som mulig og den normale doseringsplanen skal fortsette. Dersom det hoppes over en dose med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og det har gått mer enn 12 timer og det snart er tid for neste dose, skal den glemte dosen ikke tas, men det skal bare fortsettes med den vanlige doseringsplanen.

Dersom det forekommer oppkast innen 1 time etter at Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er tatt, skal en ny tablett tas. Dersom oppkast forekommer mer enn 1 time etter at Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er tatt, skal det ikke tas en ny dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Emtricitabin og tenofovir elimineres ved utskilling i nyrene, og eksponeringen for emtricitabin og tenofovir øker hos personer med nyredysfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Voksne med nedsatt nyrefunksjon

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal bare brukes på personer med kreatininclearance (CrCl) <80 ml/min dersom de potensielle fordelene anses for å veie opp for de mulige risikoene. Se tabell 1.

Tabell 1: Doseanbefalinger for voksne med nedsatt nyrefunksjon

	Behandling av hiv-1-infeksjon	Pre-eksposisjonell profylakse
Mild nedsatt nyrefunksjon (CrCl 50–80 ml/min)	Begrensede data fra kliniske studier støtter dosering én gang daglig (se pkt. 4.4).	Begrensede data fra kliniske studier støtter dosering én gang daglig hos ikke-hiv-1-infiserte personer med CrCl 60-80 ml/min. Bruk anbefales ikke hos ikke-hiv-1-infiserte personer med CrCl < 60 ml/min da det ikke har blitt utført studier på denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).
Moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30–49 ml/min)	Administrering hver 48. time anbefales basert på modellering av farmakokinetiske enkeltdosedata for emtricitabin og tenofovirdisoproksil hos ikke-hiv-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).	Anbefales ikke til bruk hos denne populasjonen.
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) og hemodialysepasienter	Dette anbefales ikke, da de nødvendige dosereduksjonene ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten.	Anbefales ikke til bruk hos denne populasjonen

Pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Anbefales ikke til bruk hos personer under 18 år med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med en dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av emtricitabin/tenofoviridisoproksil hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Oral administrasjon. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal helst tas samtidig med mat. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva filmdrasjerte-tabletter kan løses opp i omtrent 100 ml vann, appelsinjuice eller druejuice og tas omgående.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk til pre-eksposisjonell profylakse hos personer med ukjent eller positiv hiv-1-status.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med hiv-1-stammer med mutasjoner

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør unngås hos antiretroviralt behandlede pasienter med hiv-1-stammer med K65R-mutasjoner (se pkt. 5.1).

Samlet strategi for å forhindre hiv-1-infeksjon

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ikke alltid effektivt for å forhindre hiv-1-smitte. Tiden fram til beskyttelsen trer i kraft etter oppstart med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, er ikke kjent.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal bare brukes som pre-eksposisjonell profylakse som en del av en samlet strategi for å forhindre hiv-1-infeksjon, inkludert bruken av andre tiltak for å forhindre hiv-1 (f.eks. konsekvent og riktig bruk av kondom, kjennskap til hiv-1-status, regelmessig testing for andre seksuelt overførbare infeksjoner).

Risiko for resistens med uoppdaget hiv-1-infeksjon

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal bare brukes for å redusere risikoen for å bli smittet av hiv-1 for personer som det er bekreftet at er hiv-negative (se pkt. 4.3). Personer skal testes regelmessig for å bekrefte at de fortsatt er hiv-negative (f.eks. minst hver 3. måned) ved hjelp av en kombinert antigen/antistofftest mens de tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva som pre-eksposisjonell profylakse.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva alene utgjør ikke et komplett regime for behandlingen av hiv-1, og hiv-1-resistente mutasjoner har forekommet hos personer med uoppdaget hiv-1-infeksjon som bare tar emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Hvis kliniske symptomer som svarer til akutt virusinfeksjon, er tilstede og det mistenkes nylige (< 1 måned) eksponeringer for hiv-1, bør bruken av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva utsettes i minst én måned og hiv-1-statusen bekreftes på nytt før Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva startes som pre-eksposisjonell profylakse.

Viktigheten av etterlevelse

Det er en sterk sammenheng mellom emtricitabine/tenofovir disoproxil effektivitet i å redusere risikoen for å bli smittet av hiv-1 og etterlevelse, som demonstrert ved målbare legemiddelnivåer i blod (se pkt. 5.1). Ikke-hiv-1-infiserte personer må rådes ved jevne mellomrom til å være nøye med å etterleve den anbefalte daglige doseringsplanen for Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Pasienter med hepatitt B- eller C-virusinfeksjon

Hiv-1-infiserte pasienter med kronisk hepatitt B eller hepatitt C som får antiretroviral behandling, har økt risiko for å oppleve alvorlige og potensielt dødelige hepatiske bivirkninger. Legene må følge gjeldende retningslinjer for behandling av hiv for håndtering av hiv-infeksjon hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B-virus (HBV) eller hepatitt C-virus (HCV).

Sikkerhet og effekt av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for pre-eksposisjonell profylakse hos pasienter med HBV- eller HCV-infeksjon er ikke fastslått.

Ved samtidig antiviral behandling for hepatitt B eller C bør også de relevante preparatomtalene for disse legemidlene leses. Se også under Bruk med ledipasvir og sofosbuvir eller sofosbuvir og velpatasvir nedenfor.

Tenofovirdisoproksil er indisert til behandling av HBV, og emtricitabin har vist aktivitet mot HBV i farmakodynamiske studier, men sikkerhet og effekt av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva har ikke blitt spesifikt fastslått hos pasienter med kronisk HBV-infeksjon.

Seponering av behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hos pasienter som er infisert med HBV kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt. Pasienter som er infisert med HBV som slutter å bruke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter at behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er avsluttet. Dersom dette er relevant, kan det være berettiget å gjenoppta behandlingen av hepatitt B. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen, ettersom forverring av hepatitt etter seponert behandling kan føre til hepatisk dekompensasjon.

Leversykdommer

Sikkerheten og effekten av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ikke påvist hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer. Farmakokinetikken til tenofovir er studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det er ikke nødvendig med en dosejustering hos disse pasientene. Farmakokinetikken til emtricitabin er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Basert på den minimale metabolismen i leveren og nyresekresjonen av emtricitabin, er det usannsynlig at en doseringsjustering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vil være nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hiv-1-infiserte pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) og bør overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverres hos slike pasienter, må det vurderes å avbryte eller avslutte behandlingen.

Effekter på nyrer og ben hos voksne

Nyreeffekter

Emtricitabin og tenofovir utskilles hovedsakelig via nyrene ved en kombinasjon av glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.8).

Nyreovervåking

Det anbefales at kreatininclearance beregnes hos alle pasienter før bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i behandling av hiv-infeksjon eller til bruk ved pre-eksposisjonell profylakse.

Hos pasienter uten risikofaktorer som gjelder nyresykdom, anbefales det at nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) kontrolleres etter to til fire ukers behandling, etter tre måneders behandling og deretter hver tredje til sjette måned.

Hos pasienter med risiko for nyresykdom er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.

Se også under *Samtidig administrering av andre legemidler* nedenfor.

Kontroll av nyrefunksjon hos hiv-1-infiserte pasienter

Hvis serumfosfatnivået er $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til < 50 ml/min hos en pasient som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Avbryting av behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør vurderes hos pasienter med redusert kreatininclearance på < 50 ml/min eller reduksjoner i serumfosfat til $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Avbryting av behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør også vurderes i tilfeller med progressiv reduksjon av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Nyresikkerhet med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er bare i svært begrenset grad studert hos hiv-1-infiserte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min). Det anbefales å justere doseringsintervallet for hiv-1-infiserte pasienter med kreatininclearance mellom 30–49 ml/min (se pkt. 4.2). Begrensede data fra kliniske studier indikerer at forlenget doseringsintervall ikke er optimalt og kan føre til økt toksisitet og mulig utilstrekkelig respons. I en liten klinisk studie hadde dessuten en undergruppe av pasienter med kreatininclearance mellom 50 og 60 ml/min, som fikk tenofovirdisoproksil i kombinasjon med emtricitabin hver 24. time, en 2–4 ganger høyere eksponering overfor tenofovir og forverring av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2). Derfor kreves det en omhyggelig vurdering av fordeler og risikoer når Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva brukes hos pasienter med kreatininclearance < 60 ml/min, og nyrefunksjonen må overvåkes nøye. I tillegg må den kliniske responsen på behandlingen overvåkes nøye hos pasienter som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva med forlenget doseringsintervall. Det anbefales ikke å bruke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos pasienter som trenger hemodialyse, fordi de nødvendige dosereduksjonene ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kontroll av nyrefunksjon ved pre-eksposisjonell profylakse

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva har ikke blitt studert hos ikke-hiv-1-infiserte personer med kreatininclearance < 60 ml/min og anbefales derfor ikke for bruk i denne populasjonen. Hvis serumfosfatnivået er $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til < 60 ml/min hos en person som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva som pre-eksposisjonell profylakse, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Avbryting av behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør vurderes hos personer med redusert kreatininclearance på < 60 ml/min eller reduksjoner i serumfosfat til $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Avbryting av behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør også vurderes i tilfeller med progressiv reduksjon av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Beneffekter

Benmisdannelser slik som osteomalacia, som kan manifestere seg som vedvarende eller forverret bein smerte, og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd kan være forbundet med proksimal renal tubulopati induisert av tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.8).

Tenofovirdisoproksil kan også forårsake reduksjon i beinmineraltetthet (BMD).

Hvis benmisdannelser mistenkes eller oppdaget, bør en egnet undersøkelse gjennomføres.

Behandling av hiv-1-infeksjon

I en 144-ukers kontrollert klinisk studie (GS-99-903), som sammenlignet tenofovirdisoproksil med stavudin i kombinasjon med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive pasienter, ble det

observert små reduksjoner i BMD i hofte og ryggrad hos begge behandlingsgruppene. Reduksjoner i ryggradens BMD og endringer i benbiomarkører fra baseline var i uke 144 signifikant større i gruppen som ble behandlet med tenofoviridisoproksil. Reduksjoner i BMD i hofte var signifikant større i denne gruppen inntil uke 96. Det fantes imidlertid ingen økt risiko for frakturer eller tegn på klinisk relevante benmisdannelser i tidsrommet over 144 uker i denne studien.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofoviridisoproksil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer. Samlet sett, i lys av beinavvik forbundet med tenofoviridisoproksil og begrensningene av langsiktige data om effekten av tenofoviridisoproksil på beinhelse og bruddrisiko, alternative behandlingsregimer bør vurderes for pasienter med osteoporose som har høy risiko for frakturer.

Pre-eksposisjonell profylakse

I kliniske studier av ikke-hiv-1-infiserte personer ble det observert små reduksjoner i BMD. I en studie med 498 menn var gjennomsnittsendringene i BMD fra baseline til uke 24 i området fra -0,4 % til -1,0 % på tvers av hofte, ryggrad, lårhals og trokanter hos menn som mottok Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva daglig som profylakse (n = 247) kontra placebo (n = 251).

Effekter på nyrene og ben hos den pediatrike populasjonen

Det er usikkerheter i forbindelse med langsiktige nyre- og benefekter av tenofoviridisoproksil under behandling av hiv-1-infeksjon hos den pediatrike populasjonen og langsiktige nyre- og benefekter av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ved bruk til pre-eksposisjonell profylakse hos ikke-infisert ungdom (se pkt. 5.1). Dessuten kan reversibiliteten av nyretoksisitet etter seponering av tenofoviridisoproksil for behandling av hiv-1 eller etter seponering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for pre-eksposisjonell profylakse ikke helt bekreftes.

En multidisiplinær framgangsmåte anbefales for avveining av nytte/risikobalanse ved bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for behandling av hiv-1-infeksjon eller for pre-eksposisjonell profylakse, valg av hensiktsmessig overvåkning under behandlingen (herunder en beslutning om å seponere behandlingen) og overveie behovet for tilleggsbehandling for hver enkelt pasient.

Ved bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva som pre-eksposisjonell profylakse bør pasientene evalueres på nytt ved hvert besøk for å bestemme om de fremdeles har høy risiko for hiv-1-infeksjon. Risikoen for hiv-1-infeksjon bør veies opp mot potensialet for nyre- og benefekter ved langsiktig bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Nyreeffekter

Nyre bivirkninger sammenfallende med proksimal renal tubulopati er blitt rapportert hos hiv-1-infiserte pediatrike pasienter i alderen 2 til < 12 år i den kliniske studien GS-US-104-0352 (se pkt. 4.8 og 5.1).

Nyreovervåking

Nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) bør evalueres før bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for behandling av hiv-1 eller til pre-eksposisjonell profylakse, og bør overvåkes under bruk som hos voksne (se ovenfor).

Nyrebehandling

Hvis serumfosfat bekreftes å være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pediatrike pasienter som får emtricitabin/tenofoviridisoproksil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen én uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis nyreforstyrrelser mistenkes eller påvises, skal konsultasjon med en nefrolog foretas for å overveie avbryting av bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Avbryting av bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør også

vrderes i tilfeller med progressiv reduksjon av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Samtidig administrering og risiko for nyretoksisitet

De samme anbefalinger gjelder som hos voksne (se Samtidig administrering av andre legemidler nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av emtricitabin/tenofoviridisoproksil anbefales ikke hos personer under 18 år med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke startes hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og bør seponeres hos pediatriske pasienter som utvikler nedsatt nyrefunksjon under bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Benefekter

Bruk av tenofoviridisoproksil kan forårsake en reduksjon i BMD. Virkningene av endringer i BMD forbundet med tenofoviridisoproksil på benhelse på lengre sikt og framtidig frakturrisiko er på nåværende tidspunkt usikker (se pkt. 5.1).

Hvis benmisdannelser påvises eller mistenkes under bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hos pediatriske pasienter, skal konsultasjon med en endokrinolog og/eller en nefrolog foretas.

Vekt og metabolske parametere

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For overvåkning av lipidnivåer og glukose i blodet vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøyropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med

immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Opportunistiske infeksjoner

Hiv-1-infiserte pasienter som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eller annen antiretroviral terapi, kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med hiv-infeksjon, og bør derfor holdes under nøye klinisk observasjon av lege som har erfaring fra behandling av pasienter med hiv-tilknyttede lidelser.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks (BMI)), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Samtidig administrasjon av andre legemidler

Bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler (se pkt. 4.5). Hvis det ikke er mulig å unngå samtidig bruk av nyretoksiske midler, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig. Tilfeller av akutt nyresvikt etter start av en høy dose eller flere ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har blitt rapportert hos hiv-1-infiserte pasienter behandlet med tenofovirdisoproksil og med risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunksjonen overvåkes tilstrekkelig.

Det er rapportert høyere risiko for nedsatt nyrefunksjon hos hiv-1-infiserte pasienter som får tenofovirdisoproksil i kombinasjon med en ritonavir- eller kobicistatforsterket proteasehemmer. Nøye overvåkning av nyrefunksjonen er nødvendig hos disse pasientene (se pkt. 4.5). Hos hiv-1-infiserte pasienter med nyrerelaterede risikofaktorer skal samtidig administrering av tenofovirdisoproksil med en forsterket proteasehemmer vurderes nøye.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva må ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder emtricitabin, tenofovirdisoproksil, tenofoviralafenamid eller andre cytidinanaloger, som lamivudin (se pkt. 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

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

Det er vist at samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øker plasmakonsentrasjonene av tenofovir, særlig hvis de brukes sammen med et hiv-regime som inneholder tenofovirdisoproksil og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat).

Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk forsterker er ikke fastslått. Potensielle risikoer og fordeler forbundet med samtidig administrering bør vurderes, særlig hos pasienter med økt risiko for nyredysfunksjon. Pasienter som får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sammen med tenofovirdisoproksil og en forsterket hiv-proteasehemmer, bør overvåkes for bivirkninger relatert til tenofovirdisoproksil.

Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin

Samtidig administrasjon er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Trippelnukleosidterapi

Det er rapportert om høy forekomst av virologisk svikt og utvikling av resistens på et tidlig stadium hos hiv-1-infiserte pasienter når tenofovirdisoproksil ble kombinert med lamivudin og abakavir eller med lamivudin og didanosin som et én gang daglig-regime. Det er en nær strukturell likhet mellom lamivudin og emtricitabin og likheter i farmakokinetikken og farmakodynamikken til disse to midlene. Derfor kan de samme problemene ses hvis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva administreres sammen med en tredje nukleosidanalogue.

Eldre

Emtricitabin/tenofovirdisoproksil er ikke studert hos personer over 65 år. Personer over 65 år har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva til eldre personer.

Hjelpestoffer

Denne medisinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, så den er praktisk talt uten natrium.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Siden Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva inneholder emtricitabin og tenofovirdisoproksil, kan enhver interaksjon som er identifisert for disse substansene individuelt forekomme med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Farmakokinetikken ved steady-state for emtricitabin og tenofovir ble ikke påvirket da emtricitabin og tenofovirdisoproksil ble administrert samtidig mot da hvert legemiddel ble dosert alene.

In vitro og kliniske farmakokinetiske interaksjonsstudier har vist at potensialet for CYP450-medierte interaksjoner som involverer emtricitabin og tenofovirdisoproksil sammen, er lite.

Samtidig bruk er ikke anbefalt

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder emtricitabin, tenofovirdisoproksil, tenofoviralafenamid eller andre cytidinanalogue, for eksempel lamivudin (se pkt. 4.4).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

Didanosin

Samtidig administrasjon av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og tabell 2).

Legemidler som elimineres via nyrene

Ettersom emtricitabin og tenofovir primært elimineres i nyrene, kan samtidig administrasjon av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon (for eksempel cidofovir), øke serumkonsentrasjonen av emtricitabin, tenofovir og/eller legemidlene som administreres samtidig.

Bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler. Noen eksempler kan være, men er ikke begrenset til, aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eller dets enkelte komponent(er) og andre legemidler er listet opp i tabell 2 nedenfor (økning er vist ved "↑", reduksjon ved "↓", ingen endring ved "↔", to ganger daglig som "b.i.d." og én gang daglig som "q.d."). Hvis opplysningen finnes, er 90 % konfidensintervaller vist i parentes.

Tabell 2: Interaksjoner mellom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eller dets enkelte komponent(er) og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
ANTI-INFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
Proteasehemmere		
Atazanavir/ritonavir/tenofovirdisoproksil (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 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Darunavir/ritonavir/tenofovirdisoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Lopinavir/ritonavir/tenofovirdisoproksil (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)	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4)
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
NRTIer		
Didanosin / tenofovirdisoproksil	Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin fører til en 40-60 % økning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administrasjon av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4). Økt systemisk eksponering for didanosin kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4-celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktiv) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisoproksil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner for behandling av hiv-1-infeksjon.
Didanosin/emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Lamivudin/ Tenofovirdisoproksil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % til ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 til ↓ 12) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 til ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 til ↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudin og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal ikke administreres samtidig (se pkt. 4.4).
Efavirenz/Tenofovirdisoproksil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 til ↑ 2) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 til ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 til ↑ 22) C _{min} : NC	Ingen dosejustering av efavirenz er nødvendig.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
ANTI-INFJEKTIVA		
Antivirale midler mot hepatitt B-virus (HBV)		
Adefovirdipivoksil/ Tenofovirdisoproksil	Adefovirdipivoksil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 til ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 til ↓ 0) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 til ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 til ↑ 6) C _{min} : NC	Adefovirdipivoksil og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal ikke administreres samtidig (se pkt. 4.4).
Antivirale midler mot hepatitt C virus (HCV)		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir disoproksil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑96 % (↑74 til ↑121) C _{max} : ↑68 % (↑54 til ↑84) C _{min} : ↑118 % (↑91 til ↑150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (↑ 34 til ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % (↑ 45 til ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % (↑ 27 til ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % (↑ 37 til ↑ 58) C _{min} : ↑ 47 % (↑ 38 til ↑ 57)	Økt plasmakonsentrasjon av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan muligens øke bivirkninger relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovir disoproksil (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>Økt plasmakonsentrasjon av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan muligens øke bivirkninger relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene, dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p>

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 til ↑ 197)</p>	<p>Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4)</p>

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir disoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<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>	<p>Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4)</p>

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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>	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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>Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).</p>

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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>Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir, kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).</p>

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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>Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).</p>

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (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>	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksil (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 administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir med regimer som inneholder efavirenz anbefales ikke.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproksil (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>	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
<p>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/tenofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)</p>	<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>Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).</p>

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil (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} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig
Ribavirin/Tenofovirdisoproksil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 til ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11 til ↑ 1) C _{min} : IB	Ingen dosejustering av ribavirin er nødvendig.
Antivirale midler mot herpes		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: 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	Ingen dosejustering av famciklovir er nødvendig.
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin/Tenofovirdisoproksil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 til ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 til ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 til ↓ 9)	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
ORALE PREVENSMIDLER		
Norgestimat/Etinyløstradiol/ Tenofovirdisoproksil	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 til ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 til ↑ 24) C _{min} : IB Etinyløstradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 til ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 til ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 til ↑ 6)	Ingen dosejustering av norgestimat/etinyløstradiol er nødvendig.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Tacrolimus/ Tenofovirdisoproksil/ 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	Ingen dosejustering av tacrolimus er nødvendig.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon/Tenofovirdisoproksil	Metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 til ↑ 14) C _{min} : IB	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig.

IB = ikke beregnet

N/A = ikke relevant

1 Data generert fra samtidig dosering med ledipasvir/sofosbuvir. Tidsintervall mellom administrasjonene (12 timers mellomrom) ga de samme resultatene.

2 Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

3 Studie utført med ekstra voxilaprevir 100 mg for å oppnå voxilaprevireksponeringer forventet hos HCV-infiserte pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med emtricitabin og tenofovirdisoproksil. Studier på dyr med emtricitabin og tenofovirdisoproksil indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Hvis nødvendig kan bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva under graviditet derfor vurderes.

Amming

Det er påvist at emtricitabin og tenofovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av emtricitabin og tenofovir på nyfødte/spedbarn. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva skal derfor ikke brukes ved amming.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Ingen data vedrørende effekten av emtricitabin / tenofovirdisoproksil på mennesker er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av emtricitabin eller tenofovirdisoproksil med hensyn på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør imidlertid informeres om at det er rapportert om svimmelhet under behandling med både emtricitabin og tenofovirdisoproksil.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hiv-1-infeksjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene med antatt eller mulig sammenheng med emtricitabin og/eller tenofovirdisoproksil var kvalme (12 %) og diaré (7 %) i en åpen, randomisert klinisk studie hos voksne (GS-01-934, se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilen for emtricitabin og tenofovirdisoproksil i denne studien var sammenfallende med tidligere erfaringer med midlene, administrert hver for seg sammen med andre antiretrovirale midler.

Pre-eksposisjonell profylakse

Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger ved Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva etter to randomiserte placebokontrollerte studier (iPrEx, Partners-PrEP) der 2830 voksne som ikke var infisert av hiv-1, mottok Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva én gang daglig for pre-eksposisjonell profylakse. Pasienter ble gjennomsnittlig fulgt opp i henholdsvis 71 og 87 uker. Den oftest rapporterte bivirkningen i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-gruppen i iPrEx-studien var hodepine (1 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene med antatt, eller mulig sammenheng med virkestoffene i emtricitabin/tenofovirdisoproksil fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring hos hiv-1-infiserte pasienter er beskrevet i tabell 3 nedenfor etter systemorganklasse og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Tabell 3: Tabulert oppsummering av bivirkninger forbundet med de enkelte virkestoffene i emtricitabin / tenofovirdisoproksil basert på erfaring fra kliniske studier og etter markedsføring

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproksil
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		
Vanlige:	nøytropeni	
Mindre vanlige:	anemi ²	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>		
Vanlige:	allergiske reaksjoner	

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproksil
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		
Svært vanlige:		hypofosfatemi ¹
Vanlige:	hyperglykemi, hypertriglyseridemi	
Mindre vanlige:		hypokalemi ¹
Sjeldne:		laktatacidose
<i>Psykiatriske lidelser</i>		
Vanlige:	søvnløshet, unormale drømmer	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		
Svært vanlige:	hodepine	svimmelhet
Vanlige:	svimmelhet	hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		
Svært vanlige:	diaré, kvalme	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige:	forhøyet amylase inkludert forhøyet pankreatisk amylase, forhøyet serumlipase, oppkast, abdominale smerter, dyspepsi	abdominale smerter, abdominal distensjon, flatulens
Mindre vanlige:		pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		
Vanlige:	økt serum aspartat aminotransferase (ASAT) og/eller økt serum alanin aminotransferase (ALAT), hyperbilirubinemi	forhøyede transaminaser
Sjeldne:		leversteatose, hepatitt
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		
Svært vanlige:		utslett
Vanlige:	vesikuløse utslett, pustuløse utslett, makulopapulære utslett, utslett, pruritus, urticaria, misfarget hud (økt pigmentering) ²	
Mindre vanlige:	angioødem ³	
Sjeldne:		angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		
Svært vanlige:	forhøyet kreatinkinase	
Mindre vanlige:		rabdomyolyse ¹ , muskelsvakhet ¹
Sjeldne:		osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) ^{1,3} , myopati ¹

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoprosil
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		
Mindre vanlige:		økt kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati inkludert Fanconis syndrom,
Sjeldne:		nyresvikt (akutt og kronisk), akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ³ , nefrogen diabetes insipidus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		
Svært vanlige:		asteni
Vanlige:	smerter, asteni	

¹ Denne bivirkningen kan oppstå som følge av proksimal renal tubulopati. Den anses ikke for å være kausalt forbundet med tenofovirdisoprosil ved fravær av denne tilstanden.

² Anemi var vanlig og misfarget hud (økt pigmentering) svært vanlig når emtricitabin ble administrert til pediatriske pasienter.

³ Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring, men ikke sett i randomiserte kontrollerte kliniske studier hos voksne, eller i pediatriske kliniske hiv-studier for emtricitabin, eller i randomiserte kliniske studier eller i det utvidete tilgangsprogrammet for tenofovirdisoprosil. Frekvenskategorien ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for emtricitabin i randomiserte kontrollerte kliniske studier (n = 1563) eller tenofovirdisoprosil i randomiserte kontrollerte kliniske studier og det utvidete tilgangsprogrammet (n = 7319).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom emtricitabin / tenofovirdisoprosil kan forårsake nyreskader, anbefales overvåkning av nyrefunksjonen (se pkt. 4.4). Proksimal renal tubulopati opphører eller bedrer seg vanligvis etter seponering av tenofovirdisoprosil. Men hos noen hiv-1-infiserte pasienter gjenopprettet ikke nedgangen i kreatininclearance helt på tross av seponering av tenofovirdisoprosil. Pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon (for eksempel pasienter med baseline risikofaktorer som gjelder nyrene, fremskreden hiv-sykdom, eller pasienter som samtidig får nyretoksiske legemidler) har økt risiko for ufullstendig gjenoppretelse av nyrefunksjonen på tross av seponering av tenofovirdisoprosil (se pkt. 4.4).

Laktacidose

Det har vært rapportert tilfeller av laktacidose med tenofovirdisoprosil alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Pasienter med predisponerende faktorer, for eksempel pasienter med dekompenisert leversykdom eller pasienter som samtidig får legemidler som er kjent for å indusere laktacidose, har høyere risiko for å få alvorlig laktacidose under behandling med tenofovirdisoprosil, noen ganger dødelig.

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksponering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Vurderingen av bivirkninger knyttet til emtricitabin er basert på erfaringer fra tre pediatrike studier (n = 169) der behandlingsnaive (n = 123) og behandlingserfarne (n = 46) pediatrike hiv-infiserte pasienter i alderen 4 måneder til 18 år ble behandlet med emtricitabin i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. I tillegg til bivirkninger rapportert hos voksne, oppstod anemi (9,5 %) og misfarget hud (31,8 %) oftere hos pediatrike pasienter enn hos voksne i kliniske studier (se pkt. 4.8, *Tabulert oppsummering av bivirkninger*).

Vurderingen av bivirkninger knyttet til tenofovirdisoproksil er basert på to randomiserte studier (studie GS-US 104-0321 og studie GS-US-104-0352) med 184 hiv-1-infiserte pediatrike pasienter (i alderen 2 til < 18 år) som ble behandlet med tenofovirdisoproksil (n = 93) eller placebo / aktivt sammenligningspreparat (n = 91) i kombinasjon med andre antiretrovirale midler i 48 uker (se pkt. 5.1). De observerte bivirkningene hos pediatrike pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, var i overensstemmelse med dem som ble observert i kliniske studier av tenofovirdisoproksil hos voksne (se pkt. 4.8 *Tabulert sammendrag av bivirkninger* og 5.1).

Reduksjoner i BMD er blitt rapportert hos pediatrike pasienter. Hos hiv-1-infiserte ungdommer (i alderen 12 til < 18 år) var BMD Z-skåringene som ble observert hos forsøkspersoner som fikk tenofovirdisoproksil, lavere enn de som ble observert hos forsøkspersoner som fikk placebo. Hos hiv-1-infiserte barn (i alderen 2 til 15 år) var BMD Z-skåringene hos forsøkspersoner som byttet til tenofovirdisoproksil, lavere enn de som ble observert hos forsøkspersoner som fortsatte med sine behandlingsregimer inneholdende stavudin eller zidovudin (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studien GS-US-104-0352 ble 89 hiv-1-infiserte pediatrike pasienter med en median alder 7 år (område fra 2 til 15 år) eksponert for tenofovirdisoproksil med median eksponering i 331 uker. Åtte av de 89 pasientene (9,0 %) avsluttet behandlingen med studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofovirdisoproksil. Sju pasienter hadde en estimert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) mellom 70 og 90 ml/min/1,73 m². Blant dem hadde 3 pasienter en klinisk betydningsfull reduksjon i estimert GFR i løpet av behandlingen, som ble forbedret etter seponering av tenofovirdisoproksil.

Andre spesielle populasjoner

Personer med nedsatt nyrefunksjon

Ettersom tenofovirdisoproksil kan føre til renal toksisitet, anbefales nøye overvåking av nyrefunksjonen hos voksne med nedsatt nyrefunksjon som får Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva anbefales ikke hos personer under 18 år med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV eller HCV

Bivirkningsprofilen for emtricitabin og tenofovirdisoproksil hos et begrenset antall pasienter som samtidig er infisert med hiv i studien GS-01-934 som samtidig var infisert med HBV (n = 13) eller HCV (n = 26), lignet den som er observert hos pasienter kun infisert med hiv. Som en kan forvente hos denne pasientpopulasjonen, oppsto derimot økning i ASAT og ALAT hyppigere enn hos den øvrige hiv-infiserte populasjonen.

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling

Hos HBV-infiserte pasienter har kliniske- og laboratoriemessige tegn på hepatitt forekommet etter seponering av behandling (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Hvis overdosering forekommer, må personen overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8) og standard støttebehandling gis om nødvendig.

Opptil 30 % av emtricitabindosen og omtrent 10 % av tenofovir-dosen kan fjernes ved hemodialyse. Det er ikke kjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; antivirale midler til behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode: J05AR03

Virkningsmekanisme

Emtricitabin er et nukleosidanalogue av cytidin. Tenofovir-disoproksil konverteres *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat (nukleotid) analog av adenosinmonofosfat. Både emtricitabin og tenofovir har aktivitet som er spesifikk for humant immunsviktvirus (hiv-1 og hiv-2) og hepatitt B-virus.

Emtricitabin og tenofovir fosforyleres av cellulære enzymer og danner henholdsvis emtricitabintrifosfat og tenofovir-difosfat. Studier *in vitro* har vist at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyleres fullt ut når de kombineres i celler. Emtricitabintrifosfat og tenofovir-difosfat hemmer kompetitivt hiv-1 revers transkriptase, noe som fører til DNA-kjedeterminering.

Både emtricitabintrifosfat og tenofovir-difosfat er svake hemmere av mammalsk DNA-polymerase, og det var ikke tegn til mitokondrietoksitet *in vitro* eller *in vivo*.

Antiviral aktivitet in vitro

Synergistisk antiviral aktivitet ble observert ved en kombinasjon av emtricitabin og tenofovir *in vitro*. Additiv til synergistiske effekter ble observert i kombinasjonsstudier med proteasehemmere og med nukleosid- og ikke-nukleosid-analogue hemmere av hiv-revers transkriptase.

Resistens

In vitro

Det er sett resistens *in vitro* og hos noen hiv-1 infiserte pasienter på grunn av utvikling av M184V/I-mutasjon med emtricitabin eller K65R-mutasjon med tenofovir. Emtricitabinresistente virus med M184V/I-mutasjon var kryssresistent mot lamivudin, men beholdt sensitiviteten for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-mutasjonen kan også selekteres av abakavir eller didanosin og forårsaker redusert følsomhet for disse midlene pluss lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovir-disoproksil bør unngås hos antiretroviralt behandlede pasienter med hiv-1 stammer med K65R-mutasjoner. I tillegg har en K70E-substitusjon i hiv-1 revers transkriptase blitt selektert av tenofovir og fører til lavt nivå med redusert følsomhet for abakavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir. Pasienter med hiv-1 som uttrykker tre eller flere tymidin-analog-assosierte mutasjoner

(TAM), som omfattet enten M41L- eller L210W-mutasjoner i revers transkriptase, viste redusert følsomhet for tenofoviridisoprosil.

In vivo – behandling av hiv-1

I et åpent, randomisert klinisk studie (GS-01-934) med antiretroviral-naive pasienter ble det foretatt genotyping av plasma-hiv-1 isolater fra alle pasienter med bekreftet hiv RNA > 400 kopier/ml i uke 48, 96 eller 144 eller på tidspunktet for tidlig seponering av medisineringsen under studiet. Fra uke 144:

- M184V/I-mutasjonen oppsto hos 2/19 (10,5 %) isolater analysert fra pasienter i emtricitabin/tenofoviridisoprosil/efavirenzgruppen, og hos 10/29 (34,5 %) isolater analysert fra lamivudin/zidovudin/efavirenzgruppen (p-verdi < 0,05, Fisher exact test for sammenligning av emtricitabin-+tenofoviridisoprosilgruppen med lamivudin/zidovudingruppen hos alle pasienter).
- Ingen virus som ble analysert, inneholdt K65R- eller K70E-mutasjonen.
- Genotypisk resistens mot efavirenz, i første rekke K103N-mutasjon, oppstod i virus fra 13/19 pasienter (68 %) i emtricitabin/tenofoviridisoprosilgruppen og i virus fra 21/29 pasienter (72 %) i sammenligningsgruppen.

In vivo – pre-eksposisjonell profylakse

Plasmaprøver fra 2 kliniske studier av ikke hiv-1 infiserte forsøkspersoner, iPrEX og Partners PrEP, ble analysert for 4 hiv-1 varianter som uttrykker aminosyresubstitusjoner (dvs. K65R, K70E, M184V og M184I) som potensielt gir resistens mot tenofovir eller emtricitabin. I den kliniske studien iPrEX ble det ikke påvist noen hiv-1 varianter som uttrykker K65R, K70E, M184V eller M184I på tidspunktet for serokonversjon blant forsøkspersonene som ble infisert med hiv-1 etter inklusjon i studien. Hos 3 av 10 forsøkspersoner som hadde akutt hiv-infeksjon ved inklusjon i studien, ble det påvist M184I- og M184V-mutasjoner i hiv til 2 av 2 forsøkspersoner i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-gruppen og 1 av 8 forsøkspersoner i placebogruppen.

I den kliniske studien Partners PrEP ble det ikke påvist noen hiv-1 varianter som uttrykte K65R, K70E, M184V eller M184I på tidspunktet for serokonversjon blant forsøkspersonene som ble infisert med hiv-1 under studien. Hos 2 av 14 forsøkspersoner som hadde akutt hiv-infeksjon ved inklusjon i studien, ble K65R-mutasjonen påvist i hiv til 1 av 5 forsøkspersoner i gruppen som fikk tenofoviridisoprosil 245 mg, og M184V-mutasjonen (assosiert med resistens mot emtricitabine) ble påvist i hiv til 1 av 3 forsøkspersoner i emtricitabine/tenofovir disoproxil -gruppen.

Kliniske data

Behandling av hiv-1-infeksjon

I en åpen, randomisert klinisk studie (GS-01-934) fikk antiretroviral-naive hiv-1-infiserte voksne pasienter enten et én gang daglig regime med emtricitabin, tenofoviridisoprosil og efavirenz (n = 255) eller en fast kombinasjon av lamivudin og zidovudin administrert to ganger daglig og efavirenz én gang daglig (n = 254). Pasienter i emtricitabin- og tenofoviridisoprosilgruppen fikk emtricitabin/tenofovir disoproxil og efavirenz fra uke 96 til uke 144. De randomiserte gruppene hadde tilnærmet lik median hiv-1 RNA i plasma (5,02 og 5,00 log₁₀ kopier/ml) og CD4-antall fra utgangsverdi (233 og 241 celler/mm³). Primært endepunkt for effekt for denne studien var oppnåelse og opprettholdelse av bekreftet hiv-1 RNA-konsentrasjoner < 400 kopier/ml i 48 uker. Sekundære effektanalyser over 144 uker inkluderte andelen pasienter med hiv-1 RNA-konsentrasjoner < 400 eller < 50 kopier/ml, og en endring i CD4-celleantall fra utgangsverdi.

Det primære endepunktet ved 48 uker viste at kombinasjonen av emtricitabin, tenofoviridisoprosil og efavirenz ga en bedre antiviral effekt sammenlignet med en fast kombinasjon av lamivudin og zidovudin med efavirenz, som vist i tabell 4. Tabell 4 viser også 144-ukers sekundære endepunktsdata.

Tabell 4: Effektdata etter 48 og 144 uker fra studie GS-01-934, der emtricitabin, tenofovirdisoprosil og efavirenz ble administrert til antiretroviral-naive pasienter med hiv-1-infeksjon

	GS-01-934 Behandling i 48 uker		GS-01-934 Behandling i 144 uker	
	Emtricitabin+ tenofovirdisoprosil+ efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz	Emtricitabin+ tenofovirdisoprosil+ efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz
Hiv-1 RNA < 400 kopier/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p-verdi	0,002**		0,004**	
% endring (95 % KI)	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-verdi	0,021**		0,082**	
% endring (95 % KI)	9 % (2 % til 17 %)		8 % (-1 % til 17 %)	
Gj.sn. endring i CD4-celleantall fra utgangsverdi (celler/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-verdi	0,002 ^a		0,089 ^a	
Endring (95 % KI)	32 (9 % til 55)		41 (4 % til 79)	

* Pasienter som fikk emtricitabin, tenofovirdisoprosil og efavirenz, fikk emtricitabin/tenofovirdisoprosil pluss efavirenz fra uke 96 til uke 144.

** p-verdi basert på the Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifisert etter utgangsverdi for CD4-celleantall

TLOVR=Time to Loss of Virologic Response (tiden innen tap av virologisk respons)

a: Van Elteren test

I en randomisert klinisk studie (M02-418) ble 190 antiretroviral-naive voksne behandlet én gang daglig med emtricitabin og tenofovirdisoprosil i kombinasjon med lopinavir/ritonavir gitt én eller to ganger daglig. Ved 48 uker viste 70 % og 64 % av pasientene hiv-1 RNA < 50 kopier/ml med regimer med lopinavir/ritonavir henholdsvis én og to ganger daglig. De gjennomsnittlige endringene i CD4-celleantall fra utgangsverdi var henholdsvis +185 celler/mm³ og +196 celler/mm³.

Begrensede kliniske erfaringer fra pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV, antyder at emtricitabin eller tenofovirdisoprosil i antiretroviral kombinasjonsterapi for å kontrollere hiv-infeksjon fører til en reduksjon i HBV DNA (henholdsvis 3 log₁₀ reduksjon eller 4 til 5 log₁₀ reduksjon) (se pkt. 4.4).

Pre-eksposisjonell profylakse

iPrEx-studien (CO-US-104-0288) evaluerte emtricitabine/tenofovir disoproxil eller placebo hos 2499 menn (eller transkjønnede kvinner) som ikke var infisert av hiv, som har sex med menn eller som ble ansett for å ha høy risiko for hiv-infeksjon. Forsøkspersoner ble fulgt i 4237 personår. Baselinekarakteristika er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5: Studiepopulasjon fra studie CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabine/ tenofovir- disoproxil (n = 1251)
Alder (år), median (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Etnisitet, N (%)		
Svart/afroamerikansk	97 (8)	117 (9)
Hvit	208 (17)	223 (18)
Blandet/annen	878 (70)	849 (68)
Asiatisk	65 (5)	62 (5)

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabine/ tenofovir- disoproksil (n = 1251)
Spansk/latinamerikansk, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksuuelle risikofaktorer ved screening		
Antall partnere de foregående 12 ukene, gjennomsnitt (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI foregående 12 uker, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI med hiv+-partner (eller ukjent status) foregående 6 mnd., N (%)	1009 (81)	992 (79)
Involvert i transaksjonell seks foregående 6 mnd., N (%)	510 (41)	517 (41)
Kjent hiv+-partner foregående 6 mnd, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfilis-seroreaktivitet, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serumherpesimpleksvirus type 2-infeksjon, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Urinleukocyttesterasepositiv, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = unprotected receptive anal intercourse (mottaker av ubeskyttet analt samleie)

Forekomsten av hiv-serokonversjon for studiedeltakere generelt, samt i undergruppen som rapporterte ubeskyttet analt samleie, vises i tabell 6. Effekten korrelerte sterkt med overholdelse som vurdert ved deteksjon av plasma- eller intracellulære legemiddelnivåer i en kaskontrollert studie (tabell 7).

Tabell 6: Effekt i studie CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva	P-verdi^a _b
mITT-analyse			
Serokonversjoner/N	83/1217	48/1224	0,002
Relativ risikoreduksjon (95 % KI) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
URAI innen 12 uker før screening, mITT-analyse			
Serokonversjoner/N	72/753	34/732	0,0349
Relativ risikoreduksjon (95 % KI) ^b	52 % (28 %, 68 %)		

^a P-verdier etter logrank-test. P-verdier for URAI henviser til nullhypotesen at effektiviteten var forskjellig mellom undergruppestrata (URAI, ikke URAI).

^b Relativ risikoreduksjon beregnet for mITT basert på forekomst av serokonversjon, dvs. forekomst etter baseline til første besøk etter behandling (omkring 1 måned etter siste dispensering av studielegemiddel).

Tabell 7: Effektivitet og overholdelse i studie CO-US-104-0288 (iPrEx, matchet kaskontrollanalyse)

Kohort	Legemiddel påvist	Legemiddel ikke påvist	Relativ risikoreduksjon (2-sidig 95 % KI)^a
Hiv-positive forsøkspersoner	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
Hiv-negative matchede kontrollforsøkspersoner	63 (44 %)	81 (56 %)	—

^a Relativ risikoreduksjon beregnet for forekomst av serokonversjon (etter baseline) fra den dobbeltblinde behandlingsperioden og i den 8 uker lange oppfølgingsperioden. Bare prøver fra forsøkspersoner randomisert til Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, ble evaluert for påviselige plasma- eller intracellulære tenofovirdisoproksil-DP-nivåer.

Den kliniske studien PrEP (CO-US-104-0380) evaluerte emtricitabine/tenofovirdisoproksil, tenofovirdisoproksil 245 mg eller placebo hos 4758 forsøkspersoner som ikke var infisert med hiv, fra Kenya eller Uganda i heteroseksuelle forhold. Forsøkspersonene ble fulgt i 7830 personår. Baselinekarakteristika er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8: Studiepopulasjon fra studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	Tenofoviridisoprosil 245 mg (n = 1584)	Emtricitabine/ tenofovir- disoprosil (n = 1579)
Alder (år), median (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Kjønn, N (%)			
Mann	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kvinne	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Nøkkelkarakteristika for par, N (%) eller median (Q1, Q3)			
Gift med studiepartner	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
År samboende med studiepartner	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
År klar over motsatt status	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

Forekomsten av hiv-serokonversjon er vist i tabell 9. Andelen hiv-serokonversjon hos menn var 0,24/100 personår med emtricitabine/tenofoviridisoprosil-eksponering og andelen hiv-serokonversjon hos kvinner var 0,95/100 personår med emtricitabine/tenofoviridisoprosil-eksponering. Effekten korrelerte kraftig med overholdelse som vurdert ved påvisning av plasma- eller intracellulære legemiddelnivåer, og var høyere blant understudiedeltakere som fikk aktiv rådgivning om overholdelse som vist i tabell 10.

Tabell 9: Effekt i studien CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Tenofoviridisoprosil 245 mg	Emtricitabine/ tenofovir- disoprosil
Serokonversjoner/N^a	52/1578	17/1579	13/1576
Forekomst per 100 personår (95 % KI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relativ risikoreduksjon (95 % KI)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

^a Relativ risikoreduksjon beregnet for mITT-kohort basert på forekomst (etter baseline) av serokonversjon. Sammenligninger for aktive studiegrupper er gjort mot placebo.

Tabell 10: Effekt og overholdelse i studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Kvantifisering av studielegemiddel	Antall med påvist tenofovir / totalt antall prøver (%)		Risikoestimat for hiv-1-beskyttelse: Påvisning kontra ingen påvisning av tenofovir	
	Kasus	Kohort	Relativ risikoreduksjon (95 % KI)	p-verdi
FTC/tenofoviridisoprosil- gruppe ^a	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Tenofoviridisoprosil- gruppe ^a	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
Understudie om overholdelse	Deltakere i understudie om overholdelse^b			
	Placebo	Tenofoviridisoprosil 245 mg + Emtricitabine/ tenofovir-disoprosil	Relativ risikoreduksjon (95 % KI)	p-verdi
Serokonversjoner/N ^b	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

^a «Kasus» = hiv-serokonversjoner; «Kohort» = 100 tilfeldig utvalgte forsøkspersoner fra hver av gruppene for tenofoviridisoprosil 245 mg og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Bare kasus- og kohort-prøver fra forsøkspersoner randomisert til enten tenofoviridisoprosil 245 mg eller Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ble evaluert for påviselige plasmanivåer av tenofovir.

^b Understudiedeltakere fikk aktiv overvåking av overholdelse, f.eks. uannonserte hjemmebesøk og pilletellinger, samt rådgivning for å forbedre overholdelse med studielegemidlet.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effektiviteten til emtricitabin/tenofoviridisoprosil hos barn under 12 år ikke blitt fastslått.

Behandling av hiv-1-infeksjon hos den pediatriske populasjonen

Det er ikke blitt utført kliniske studier med emtricitabin/tenofoviridisoprosil hos den pediatriske populasjonen med hiv-1-infeksjon.

Den kliniske effekten og sikkerheten av emtricitabin/tenofoviridisoprosil ble fastslått fra studier utført med emtricitabin og tenofoviridisoprosil gitt som enkeltstoffer.

Studier med emtricitabin

Hos spedbarn og barn eldre enn 4 måneder oppnådde eller opprettholdt flertallet av pasientene som fikk emtricitabin suppresjon av hiv-1 RNA i plasma gjennom 48 uker (89 % oppnådde ≤ 400 kopier/ml og 77 % oppnådde ≤ 50 kopier/ml).

Studier med tenofoviridisoprosil

I studie GS-US-104-0321 ble 87 hiv-1-infiserte behandlingserfarne pasienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med tenofoviridisoprosil ($n = 45$) eller placebo ($n = 42$) i kombinasjon med et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) i 48 uker. På grunn av begrensninger i studien ble det ikke påvist en fordel ved tenofoviridisoprosil sammenlignet med placebo basert på hiv-1-RNA-nivåer i plasma ved uke 24. Det forventes imidlertid en fordel hos ungdomspopulasjonen basert på ekstrapolering av data fra voksne og sammenlignende farmakokinetiske data (se pkt. 5.2).

Hos pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoprosil eller placebo, var den gjennomsnittlige BMD Z-skåringen for korsryggen ved baseline henholdsvis -1,004 og -0,809, og den gjennomsnittlige BMD Z-skåringen for hele kroppen ved baseline var henholdsvis -0,866 og -0,584. De gjennomsnittlige endringene ved uke 48 (slutten av den dobbeltblinde fasen) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-skåringen for korsryggen og -0,254 og -0,179 i BMD Z-skåringen for hele kroppen for henholdsvis tenofoviridisoprosil- og placebogruppene. Den gjennomsnittlige hastigheten for økning i BMD var mindre i tenofoviridisoprosilgruppen sammenlignet med placebogruppen. Ved uke 48 hadde seks ungdommer i tenofoviridisoprosilgruppen og én ungdom i placebogruppen signifikant tap i BMD i korsryggen (definert som > 4 % tap). Blant de 28 pasientene som fikk ble behandlet i 96 uker med tenofoviridisoprosil, ble BMD Z-skåringer redusert med -0,341 for korsryggen og med -0,458 for hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 ble 97 behandlingserfarne pasienter i alderen 2 til < 12 år med stabil, virologisk suppresjon på stavudin- eller zidovudinholdige behandlinger randomisert til enten å erstatte stavudin eller zidovudin med tenofoviridisoprosil ($n = 48$) eller å fortsette med den opprinnelige behandlingen ($n = 49$) i 48 uker. Ved uke 48 hadde 83 % av pasientene i behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil og 92 % av pasientene i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1-RNA-konsentrasjoner på < 400 kopier/ml. Forskjellen i andelen av pasienter som opprettholdt < 400 kopier/ml ved uke 48 var hovedsakelig påvirket av det høyere antall seponeringer i behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil. Når manglende data ble ekskludert, hadde 91 % av pasientene i behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil og 94 % av pasientene i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin hiv-1-RNA-konsentrasjoner på < 400 kopier/ml ved uke 48.

Reduksjoner av BMD er blitt rapportert hos pediatriske pasienter. Hos pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, eller stavudin eller zidovudin, var den gjennomsnittlige BMD Z-skåringen -1,034 og -0,498 for korsryggen, og den gjennomsnittlige BMD Z-skåringen var henholdsvis -0,471 og -0,386 for hele kroppen, ved baseline. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av den randomiserte fasen) var 0,032 og 0,087 i BMD Z-skåringen for korsryggen, og -0,184 og -0,027 i BMD Z-skåringen for hele kroppen for henholdsvis gruppen med tenofoviridisoprosil og gruppen med stavudin eller zidovudin. Den gjennomsnittlige hastigheten for benøkning i korsryggen ved

uke 48 var lik i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproksil og behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Benøkning for hele kroppen var mindre i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproksil sammenlignet med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Én pasient behandlet med tenofovirdisoproksil og ingen pasienter behandlet med stavudin eller zidovudin hadde signifikant (> 4 %) BMD-tap i korsryggen ved uke 48. BMD Z-skåringene falt med -0,012 for korsryggen og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 pasientene som ble behandlet med tenofovirdisoproksil i 96 uker. BMD Z-skåringene ble ikke justert for høyde og vekt.

I studie GS-US-104-0352 seponerte 8 av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) eksponert for tenofovirdisoproksil-studielegemidlet som følge av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav 4 seponerte behandling med tenofovirdisoproksil (gjennomsnittlig eksponering for tenofovirdisoproksil 331 uker).

Pre-eksposisjonell profylakse i den pediatriske populasjonen

Effekt og sikkerhet av emtricitabine/tenofovirdisoproksil som pre-eksposisjonell profylakse hos ungdom som etterlever daglig dosering, forventes å være tilsvarende som hos voksne ved samme etterlevelsesnivå. De potensielle nyre- og benefektene ved langtidsbruk av emtricitabine/tenofovirdisoproksil som pre-eksposisjonell profylakse hos ungdom, er usikre (se pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bioekvivalensen av én emtricitabin / tenofovir disoproksilfosfat filmdrasjert tablett med én emtricitabin 200 mg hard kapsel og én tenofovirdisoproksil 245 mg filmdrasjert tablett ble påvist etter administrasjon av en enkeltdose til fastende, friske forsøkspersoner. Etter oral administrasjon av emtricitabin / tenofovir disoproksil til friske forsøkspersoner blir emtricitabin og tenofovirdisoproksil raskt absorbert, og tenofovirdisoproksil omdannes til tenofovir. Maksimale emtricitabin- og tenofovirkonsentrasjoner observeres i serum innen 0,5 til 3,0 timer etter dosering hos fastende pasienter. Administrasjon av emtricitabin / tenofovir disoproksil sammen med mat førte til en forsinkelse på omtrent tre kvarter før maksimal tenofovirkonsentrasjon var oppnådd og en økning i tenofovir AUC og C_{max} på omtrent henholdsvis 35 % og 15 %, ved administrasjon sammen med mat med høyt fettinnhold eller lett mat, sammenlignet med administrasjon til fastende pasienter. Det anbefales å ta emtricitabin/tenofovir disoproksil samtidig med mat for å optimalisere absorpsjonen av tenofovir.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolumet til emtricitabin og tenofovir henholdsvis omtrent 1,4 l/kg og 800 ml/kg. Etter oral administrasjon av emtricitabin eller tenofovirdisoproksil fordeles emtricitabin og tenofovir i stor grad i hele kroppen. *In vitro* proteinbinding av emtricitabin til plasma eller serumprotein var < 4 % og uavhengig av konsentrasjon over området 0,02 - 200 µg/ml. *In vitro* proteinbinding av tenofovir til plasma eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 %, over tenofovirkonsentrasjonsområdet 0,01 til 25 µg/ml.

Biotransformasjon

Metabolismen av emtricitabin er begrenset. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen for å danne 3'-sulfoksiddiastereomerer (omtrent 9 % av dosen) og konjugasjon med glukuronsyre for å danne 2'-O-glucuronid (omtrent 4 % av dosen). *In vitro* studier har vist at verken tenofovirdisoproksil eller tenofovir er substrater for CYP 450-enzymene. Verken emtricitabin eller tenofovir hemmer legemiddelmetabolismen *in vitro* mediert av noen av de viktigere human CYP450-isoformene som er involvert i biotransformasjonen av legemidlet. Emtricitabin hemmer heller ikke uridin-5'-difosfolukuronyltransferasen, enzymet som er ansvarlig for glukuronidering.

Eliminasjon

Emtricitabin utskilles hovedsakelig i nyrene med komplett gjenfinning av dosen oppnådd i urin (omtrent 86 %) og feces (omtrent 14 %). 13 % av emtricitabindosen ble gjenfunnet i urinen som tre metabolitter. Systemisk clearance av emtricitabin var gjennomsnittlig 307 ml/min. Etter oral administrasjon er eliminasjonshalveringstiden av emtricitabin omtrent 10 timer.

Tenofovir utskilles hovedsakelig via nyrene både via filtrering og et aktivt tubulært transportsystem med omtrent 70-80 % av dosen utskilt uendret i urinen etter intravenøs administrasjon. Tilsynelatende clearance av tenofovir var i gjennomsnitt omtrent 307 ml/min. Clearance via nyrene er estimert til å være omtrent 210 ml/min, som er mer enn den glomerulære filtrasjonsraten. Dette indikerer at aktiv tubulær utskilling er en viktig del av utskillingen av tenofovir. Etter oral administrasjon er eliminasjonshalveringstiden av tenofovir omtrent 12 til 18 timer.

Eldre

Farmakokinetikkstudier er ikke utført for emtricitabin eller tenofovir (administrert som tenofovirdisoproksil) hos eldre (over 65 år).

Kjønn

Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofovir er tilsvarende hos mannlige og kvinnelige pasienter.

Etnisk tilhørighet

Ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller på grunn av etnisk tilhørighet er identifisert for emtricitabin. Farmakokinetikkstudier av tenofovir (administrert som tenofovirdisoproksil) er ikke utført i ulike etniske grupper.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske studier har ikke blitt utført med Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva hos barn og ungdom (under 18 år). Steady-state-farmakokinetikken til tenofovir ble evaluert hos 8 hiv-1-infiserte ungdommer (i alderen 12 til < 18 år) med en kroppsvekt på ≥ 35 kg og hos 23 hiv-1-infiserte barn i alderen 2 til < 12 år. Tenofovireksponeringen som ble oppnådd hos disse pediatrike pasientene som fikk orale daglige doser av tenofovirdisoproksil 245 mg eller 6,5 mg/kg kroppsvekt med tenofovirdisoproksil opptil en maksimaldose på 245 mg, tilsvarte eksponeringene som ble oppnådd hos voksne som fikk én daglig dose med tenofovirdisoproksil 245 mg. Det har ikke blitt utført farmakokinetiske studier med tenofovirdisoproksil hos barn under 2 år. Generelt sett er farmakokinetikken til emtricitabin hos spedbarn, barn og ungdom (mellom 4 måneder og 18 år) tilsvarende den som ses hos voksne.

Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofovir (administrert som tenofovirdisoproksil) forventes å være tilsvarende hos hiv-1-infiserte og ikke-infiserte ungdom basert på tilsvarende eksponeringer av emtricitabin og tenofovir hos hiv-1-infiserte ungdom og voksne, og tilsvarende eksponeringer av emtricitabin og tenofovir hos hiv-1-infiserte og ikke-infiserte voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelige for emtricitabin og tenofovir etter samtidig administrasjon av separate preparater eller som emtricitabin / tenofovir disoproksil hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. De farmakokinetiske parameterne til emtricitabin eller tenofovir alene ble i hovedsak fastsatt etter administrasjon av enkeltdoser av emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproksil 245 mg til ikke-hiv-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon. Graden av nedsatt nyrefunksjon ble definert i henhold til utgangsverdi av kreatininclearance (CrCl) (normal nyrefunksjon når CrCl > 80 ml/min; mild nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 50-79 ml/min; moderat

nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 30-49 ml/min og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 10-29 ml/min).

Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon økte den gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) emtricitabineksponering fra 12 (25 %) µg·h/ml hos pasienter med normal nyrefunksjon til 20 (6 %) µg·h/ml, 25 (23 %) µg·h/ml og 34 (6 %) µg·h/ml hos forsøkspersoner med henholdsvis mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon økte den gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovireksponering fra 2185 (12 %) ng·h/ml hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon til 3064 (30 %) ng·h/ml, 6009 (42 %) ng·h/ml og 15 985 (45 %) ng·h/ml hos forsøkspersoner med henholdsvis mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det økte doseringsintervallet for emtricitabin / tenofovir disoproksil hos hiv-1-infiserte personer med nedsatt nyrefunksjon, forventes å gi høyere peak-plasmakonsentrasjoner og lavere C_{min}-nivåer sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Hos forsøkspersoner med nyresykdom i siste stadium (*End Stage Renal Disease*, ESRD) som trenger hemodialyse, økte konsentrasjonen mellom dialyser betydelig i løpet av 72 timer til 53 (19 %) µg·h/ml for emtricitabin og i løpet av 48 timer til 42 857 (29 %) ng·h/ml for tenofovir.

Det ble gjennomført en liten klinisk studie for å evaluere sikkerhet, antiviral aktivitet og farmakokinetikken til tenofovirdisoproksil i kombinasjon med emtricitabin hos hiv-infiserte pasienter med nedsatt nyrefunksjon. En undergruppe pasienter med utgangsverdi av kreatininclearance mellom 50 og 60 ml/min som fikk dosering én gang daglig, fikk en 2-4 gangers økning i eksponering for tenofovir og forverret nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofovir (administrert som tenofovirdisoproksil) hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke studert. Ingen data er tilgjengelige for å gi doseanbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til emtricitabin / tenofovir disoproksil er ikke studert hos forsøkspersoner med redusert leverfunksjon.

Farmakokinetikken til emtricitabin har ikke vært studert hos forsøkspersoner som ikke er infisert med HBV med varierende grad av leverinsuffisiens. Farmakokinetikken til emtricitabin generelt hos HBV-infiserte forsøkspersoner var tilsvarende som hos friske og hiv-infiserte pasienter.

En enkelt 245 mg-dose tenofovirdisoproksil ble administrert til ikke-hiv-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt leverfunksjon definert i henhold til Child-Pugh-Turcotte-klassifikasjonen (CPT). Tenofovirs farmakokinetikk ble ikke vesentlig endret hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon, noe som tyder på at det ikke kreves justering av dosen hos disse personene. Gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient) tenofovir C_{max}- og AUC_{0-∞}-verdier var hhv. 223 (34,8 %) ng/ml og 2050 (50,8 %) ng·h/ml hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon, sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2310 (43,5 %) ng·h/ml hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon og 305 (24,8 %) ng/ml og 2740 (44,0 %) ng·h/ml hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Emtricitabin

Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Tenofovirdisoprosil

Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi for tenofovirdisoprosil indikerer ingen spesiell fare for mennesker. Funn i toksisitetstester ved gjentatt dosering til rotter, hunder og aper ved eksponeringsnivåer høyere enn eller tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og av mulig klinisk betydning inkluderer nyre- og bentoksisitet og en reduksjon i serumfosfatkonsentrasjonen. Bentoksisitet ble diagnostisert som osteomalasi (aper) og redusert BMD (rotter og hunder). Bentoksisitet hos unge voksne rotter og hunder oppstod ved eksponeringer på ≥ 5 ganger eksponeringen hos pediatrike eller voksne pasienter; bentoksisitet oppstod hos unge infiserte aper ved svært høye eksponeringer etter subkutan dosering (≥ 40 ganger eksponeringen hos pasienter). Funn ved studier av rotter og aper antydte at det var en stoffrelatert reduksjon i tarmabsorpsjonen av fosfat med potensiell sekundær reduksjon i BMD.

Gentoksisitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-testing av lymfomer hos mus, usikre resultater for en av stammene som ble brukt i Ames-testen, og svakt positive resultater i en UDS-test av primære leverceller fra rotte. Resultatene var imidlertid negative i en *in vivo*-testing av benmargmikronukleus hos mus.

Orale karsinogenitetsstudier hos rotter og mus viste bare lav forekomst av duodenale tumorer ved en ekstremt høy dose hos mus. Det er usannsynlig at disse tumorene har relevans for mennesker.

Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofovirdisoprosil reduserte imidlertid overlevelsesindeks og vekt til avkom i peri- og postnatal toksisitetsstudie ved doser som var maternalt toksiske.

Kombinasjon av emtricitabin og tenofovirdisoprosil

I gentoksisitetsstudier og toksisitetstester ved gjentatt dosering i én måned eller mindre med kombinasjonen av disse to virkestoffene ble det ikke funnet eksaserbasjon av toksikologiske effekter, sammenlignet med studier med de separate virkestoffene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Talkum
Silika, hydrofob, kolloidal
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid
Makrogol
Talkum
Indigokarminaluminiumlakk (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Oppbevares ved høyst 30 °C etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning og varmeforsegling (med aluminiumsfolie) som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og et tørkemiddel av silkagel (i en HDPE beholder).

Følgende pakningsstørrelser finnes:

Kartong som inneholder 1 flaske med 30 filmdrasjerte tabletter og kartong som inneholder 90 (3 flasker med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Åpne flaskene ved å trykke det barnesikrede lokket ned og vri mot klokken.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. november 2016

Dato for siste fornyelse: 16. juli 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucuresti 032266
Romania

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) skal sørge for at alle leger som forventes å forskrive/bruke Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva hos voksne og ungdommer for PrEP, mottar en opplæringspakke for leger, som inneholder preparatomtale og en egnet opplæringsbrosjyre, som beskrevet nedenfor:

- Opplæringsbrosjyre om PrEP for forskrivere med tittelen «Viktig sikkerhetsinformasjon til forskriver om Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva for indikasjon pre-eksposisjonell profylakse (PrEP)»
- PrEP-sjekkliste for forskrivere
- Opplæringsbrosjyre om PrEP for risikopersoner med tittelen «Viktig sikkerhetsinformasjon om bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproksil Zentiva for å redusere risikoen for hiv-infeksjon».
- PrEP-pasientkort

Opplæringsbrosjyre om PrEP for forskrivere:

- Påminnelse om viktig sikkerhetsinformasjon ang. bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for PrEP hos voksne og ungdom
- Påminnelse om faktorer for å bidra til å identifisere personer med høy risiko for å få hiv-1
- Påminnelse om risikoen for utvikling av hiv-1-legemiddelresistens hos udiagnostiserte hiv-1-infiserte personer
- Gir sikkerhetsinformasjon om etterlevelse, hiv-testing, nyre, bein og HBV-status.

PrEP-sjekkliste for forskrivere:

- Påminnelser om evaluering/veiledning ved første besøk og oppfølging

Opplæringsbrosjyre om PrEP for risikopersoner (som skal utleveres av helsepersonell):

- Påminnelse om hva personen bør vite før og under inntak av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, for å redusere risikoen for å bli hiv-smittet
- Påminnelse om viktigheten av streng overholdelse av det anbefalte doseringsregimet
- Gir informasjon om hvordan du skal ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
- Gir informasjon om mulige bivirkninger
- Gir informasjon om hvordan du skal oppbevare Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

PrEP-pasientkort for risikopersoner (som skal utleveres av helsepersonell):

- Påminnelse om å følge doseringsplan
- Påminnelse om å komme til planlagte legebesøk

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

Ytterkartong / etikett på flaske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg / 245 mg filmdrasjerte tabletter
emtricitabin/tenofovirdisoproksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (tilsvarende 291,5 mg tenofovirdisoproksilfosfat eller 136 mg tenofovir).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

90 (3 flasker med 30) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet
Oppbevares ved høyst 30 °C etter anbrudd.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC [kun på ytre emballasje]
SN [kun på ytre emballasje]
NN [kun på ytre emballasje]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til bruker

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg / 245 mg filmdrasjerte tabletter emtricitabin/tenofovirdisoproksil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
3. Hvordan du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er og hva det brukes mot

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva inneholder to virkestoffer, emtricitabin og tenofovirdisoproksil. Begge virkestoffene er antiretrovirale legemidler som brukes til behandling av hiv-infeksjon. Emtricitabin er en nukleosid revers transkriptase-hemmer og tenofovir er en nukleotid revers transkriptase-hemmer. Begge går under betegnelsen NRTIer, og de virker ved å gripe inn i den normale virkningen til et enzym (revers transkriptase) som er av avgjørende betydning for at viruset skal kunne reprodusere seg selv.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva brukes for å behandle humant immunsviktvirus 1-infeksjon (hiv-1) hos voksne.**
- **Det brukes også for å behandle hiv hos ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg**, og som allerede har blitt behandlet med andre hiv-medisiner som ikke lenger har effekt eller som har forårsaket bivirkninger.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør alltid brukes sammen med andre legemidler ved behandling av hiv-infeksjon.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kan gis i stedet for emtricitabin og tenofovirdisoproksil brukt separat i samme doser.

Dette legemidlet helbreder ikke hiv-infeksjon. Mens du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kan du fremdeles utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva brukes også for å redusere risikoen for å få hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom i alderen 12 år til under 18 år som veier minst 35 kg**, når det tas daglig, sammen med sikker sex:
Se avsnitt 2 for en liste over forholdsregler som bør tas mot hiv-infeksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Bruk ikke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for å behandle hiv-infeksjon eller redusere risikoen for å bli smittet med hiv dersom du er allergisk overfor emtricitabin, tenofovirdisoproksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Informer lege omgående hvis dette er tilfelle for deg.

Før du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for å redusere risikoen for å få hiv:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kan bare bidra til å redusere risikoen for å få hiv **før** du blir infisert.

- **Du må være hiv-negativ før du begynner med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for å redusere risikoen for å bli smittet med hiv.** Du må bli testet for å være sikker på at du ikke allerede har hiv-infeksjon. Ikke ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for å redusere risikoen med mindre det er bekreftet at du er hiv-negativ. Personer som har hiv, må ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med andre legemidler.
- **Mange hiv-tester klarer ikke å oppdage en nylig ervervet infeksjon.** Hvis du får en influensaliknende sykdom, kan det hende at du nylig har blitt infisert med hiv. Dette kan være tegn på hiv-infeksjon:
 - tretthet
 - feber
 - verk i ledd eller muskler
 - hodepine
 - oppkast eller diaré
 - utslett
 - nattsvette
 - hovne lymfeknuter på halsen eller i lysken

Fortell legen din om eventuell influensaliknende sykdom – enten i måneden før du begynner med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eller når som helst mens du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Advarsler og forsiktighetsregler

Mens du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for å redusere risikoen for å bli hiv-smittet:

- Ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hver dag for å **redusere risikoen, ikke bare når du tror at du har vært i fare for å bli hiv-smittet.** Ikke hopp over noen doser med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eller slutt å ta legemiddelet. Hvis du hopper over doser, kan det øke faren for å du blir smittet med hiv.
- Test deg for hiv med jevne mellomrom.
- Hvis du tror du har blitt infisert med hiv skal du umiddelbart fortelle det til legen din. Han/hun kan foreta flere tester for å forsikre seg om at du fortsatt er hiv-negativ.
- **Det at du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hindrer deg ikke nødvendigvis i å få hiv.**
 - Ha alltid sikker sex. Bruk kondomer for å redusere kontakten med sæd, vaginalvæsker eller blod.
 - Ikke del gjenstander for personlig pleie med andre, som kan ha blod eller kroppsvæsker på seg, for eksempel tannbørster og barberblader.
 - Ikke del sprøyter eller annet injeksjons- eller rusmiddelutstyr eller bruk det på nytt.
 - Test deg for seksuelt overførbare sykdommer som syfilis og gonoré. Disse infeksjonene gjør deg mer utsatt for å bli hiv-smittet.

Spør legen din hvis du har noen flere spørsmål om hvordan du skal forhindre å få hiv eller å spre hiv til andre mennesker.

Mens du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for å behandle hiv eller for å redusere risikoen for å bli hiv-smittet

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kan påvirke nyrene.** Før og under behandlingen kan legen din be om blodprøver for å måle nyrefunksjonen. Informer legen din dersom du tidligere har hatt nyresykdommer eller om tester har vist problemer med nyrene. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva bør ikke gis til ungdom med eksisterende nyreproblemer. Dersom du har problemer med nyrene kan legen råde deg til å slutte å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva eller, dersom du allerede har hiv, be deg ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sjeldnere. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ikke anbefalt hvis du har alvorlig nyresykdom eller får dialyse.
- **Benproblemer** (manifesterer seg som vedvarende eller forverret bein smerte og noen ganger med benbrudd som resultat) kan også inntreffe grunnet skade på nyrenes tubulære celler (se avsnitt 4, Mulige bivirkninger). Fortell legen din dersom du har bein smerter eller brudd.

Tenofovirdisoproksil kan også forårsake tap av bein. Det mest uttalte bentapet ble sett i kliniske studier der pasienter ble behandlet med tenofovirdisoproksil i kombinasjon med en forsterket proteasehemmer.

Effekten av tenofovirdisoproksil på langvarig beinhelse og fremtidig risiko for brudd hos voksne og barn er usikker.

Fortell legen din dersom du vet at du har osteoporose. Pasienter med osteoporose har høyere risiko for brudd.

- **Informér legen din dersom du tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** hiv-pasienter som også har leversykdommer (inkludert kronisk hepatitt B eller C) som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis du har en hepatitt B eller C, vil din lege vurdere nøye hvilket behandlingsregime som er det beste for deg.
- **Vær kjent med om du har hepatitt B-virusinfeksjon (HBV)** før du begynner å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Hvis du har HBV, er det en stor risiko for leverproblemer når du slutter å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, uansett om du har hiv eller ei. Det er viktig at du ikke slutter å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva uten å ha snakket med legen først: se avsnitt 3, Ikke slutt å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
- **Informér legen din dersom du er over 65 år. Kombinasjonen av** av emtricitabine/tenofovir disoproxil er ikke studert hos pasienter over 65 år.

Barn og ungdom

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva er ikke for bruk hos barn under 12 år.

Andre legemidler og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Ikke ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hvis du allerede tar andre legemidler som inneholder virkestoffene i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabin og tenofovirdisoproksil), eller andre antivirale legemidler som inneholder tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoksil.

Dersom du tar andre legemidler sammen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kan det skade nyrene dine: det er særlig viktig å informere legen din dersom du tar noen av disse legemidlene, inkludert

- aminoglykosider (mot bakteriell infeksjon)

- amfotericin B (mot soppinfeksjon)
- foscarnet (mot virusinfeksjon)
- ganciklovir (mot virusinfeksjon)
- pentamidin (mot infeksjoner)
- vankomycin (mot bakteriell infeksjon)
- interleukin-2 (behandling mot kreft)
- cidofovir (mot virusinfeksjon)
- ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, for å lindre ben- eller muskelsmerter)

Hvis du tar et annet antiviralt legemiddel kalt proteasehemmer for å behandle hiv, kan legen din bestille blodprøver for å nøye overvåke nyrefunksjonen din.

Det er også viktig å informere lege dersom du bruker ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir til behandling av en hepatitt C-infeksjon.

Inntak av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med legemidler som inneholder didanosin (mot hiv-infeksjon): Hvis du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med andre antivirale legemidler som inneholder didanosin, kan didanosinnivået i blodet øke og CD4-celleantallet reduseres. I sjeldne tilfeller er det rapportert om betennelse i bukspyttkjertelen og melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet), noen ganger med dødelig utfall, når legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil og didanosin har blitt brukt sammen. Din lege vil nøye vurdere om du skal behandles med kombinasjoner av tenofovir og didanosin.

Rådfør deg med lege dersom du tar noen av disse legemidlene. Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Inntak av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med mat og drikke
Når det er mulig bør Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tas samtidig med mat.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du har tatt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv risikoen for bivirkninger.

- **Du må ikke amme under behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.** Dette skyldes at virkestoffet i dette legemidlet utskilles i morsmelk.
- Kvinner som er hiv smittet anbefales å ikke amme, da hiv infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.
- Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel når du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, må du **ikke kjøre** bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva inneholder natrium

Denne medisinen inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, så den er praktisk talt uten natrium.

3. Hvordan du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- **Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg.** Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for behandling av hiv er

- **Voksne:** én tablett hver dag, når det er mulig samtidig med mat.
- **Ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg:** én tablett hver dag, når det er mulig samtidig med mat.

Den anbefalte dosen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for å redusere risikoen for å få hiv er

- **Voksne:** én tablett hver dag, når det er mulig samtidig med mat. '
- **Ungdom i alderen 12 til under 18 år som veier minst 35 kg:** én tablett hver dag, når det er mulig samtidig med mat.

Hvis du har problemer med å svelge, kan du knuse tablettene med tuppen av en skje. Bland deretter pulveret i omtrent 100 ml (et halvt glass) vann, appelsinjuice eller druejuice, og drikk omgående.

- **Ta alltid den dosen legen din anbefaler.** Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen din ber deg om det.
- **Hvis du blir behandlet for hiv-infeksjon,** vil legen foreskrive Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sammen med andre antiretrovirale legemidler. Les pakningsvedleggene til de andre antiretrovirale midlene for veiledning om hvordan de legemidlene skal tas.
- **Hvis du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva for å redusere risikoen for å få hiv,** må du ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hver dag, ikke bare når du tror du har vært i fare for å få hiv-infeksjon.

Spør legen din hvis du har noen flere spørsmål om hvordan du skal forhindre å få hiv eller forhindre å spre hiv til andre mennesker.

Dersom du tar for mye av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Dersom du ved et uhell tar mer enn den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva må du kontakte legen din eller nærmeste legevakt for råd. Ta med deg flasken med tablettene, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Det er viktig at du ikke glemmer en dose med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

- **Hvis du kommer på det innen 12 timer** etter tiden du vanligvis tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva på, skal du ta tablettene, helst med mat, så fort som mulig. Ta deretter den neste dosen på det vanlige tidspunktet.
- **Hvis du kommer på det 12 timer eller mer** etter tiden du vanligvis tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, skal du ikke tenke mer på den glemte dosen. Vent og ta den neste dosen, helst med mat, til vanlig tid.

Hvis du kaster opp under 1 time etter at du har tatt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, tar du en ny tablett. Du trenger ikke å ta en ny tablett hvis du kaster opp mer enn 1 time etter at du har tatt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Ikke avbryt behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- **Hvis du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zenti for behandling av hiv-infeksjon**, kan det å slutte å ta tablettene redusere effekten til anti-hiv-behandlingen som legen din anbefaler.
- **Hvis du tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zenti for å redusere risikoen for å få hiv**, må du ikke slutte å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zenti eller hoppe over noen doser. Hvis du slutter å bruke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zenti eller hopper over doser, kan det øke risikoen for å få hiv-infeksjon.

Ikke slutt å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva uten å ha kontakt legen først.

- **Hvis du har hepatitt B**, er det spesielt viktig at du ikke avslutter Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos enkelte pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose er det ikke anbefalt å avslutte behandlingen ettersom dette kan føre til en forverring av din hepatitt, som kan bli livstruende.

Informér legen din omgående om nye eller uvanlige symptomer du legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med din hepatitt B-infeksjon.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger:

- **Melkesyreacidose** (for mye melkesyre i blodet) er en sjelden, men potensielt livstruende bivirkning av noen hiv-legemidler. Melkesyreacidose forekommer oftere hos kvinner, spesielt hvis de er overvektige, og hos personer med leversykdom. Følgende kan være tegn på melkesyreacidose:
 - dyp, rask pust,
 - tretthet,
 - kvalme, oppkast,
 - magesmerter.

Søk legehjelp omgående hvis du tror du har melkesyreacidose.

- **Alle tegn på betennelse eller infeksjon.** Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon (AIDS) og en historikk med opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som oppstår hos personer med et svakt immunforsvar), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-hiv-behandling startes. Det antas at disse symptomene kommer av en forbedring i kroppens immunrespons, noe som gjør kroppen i stand til å bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten åpenbare symptomer.
- **Autoimmune sykdommer**, når immunforsvaret angriper friskt kroppsvev, kan også oppstå etter at du begynner å ta medisiner til behandling av hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme mange måneder etter at behandlingen ble startet. Se opp for eventuelle symptomer på infeksjon eller andre symptomer som:
 - Muskelsvakhet,
 - svakhet som begynner i hendene og føttene og beveger seg mot kroppen,
 - hjertebank, skjelvinger eller hyperaktivitet.

Hvis du merker disse eller noen andre symptomer på betennelse eller infeksjon, må du søke legehjelp omgående.

Mulige bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger (disse kan ramme flere enn 1 av 10 pasienter):

- diaré, oppkast, kvalme,
- svimmelhet, hodepine,
- utslett,
- svakhetsfølelse.

Tester kan også vise:

- reduksjon av fosfat i blodet,
- forhøyet kreatinkinase.

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 pasienter):

- smerter, magesmerter,
- søvnproblemer, unormale drømmer,
- fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider, oppblåsthet, flatulens
- utslett (inkludert røde flekker og steder iblant med blemmer eller hevelser i huden), som kan være allergiske reaksjoner, kløe, endret hudfarge, inkludert mørkere hudflekker,
- andre overfølsomhetsreaksjoner, som tungpusthet, hovenhet eller svimmelhet.

Tester kan også vise:

- lavt antall hvite blodlegemer (en reduksjon i antallet hvite blodlegemer kan gjøre deg mer mottakelig for infeksjoner),
- økt triglyseridnivå (fettsyrer), økt mengde av gallepigment eller sukker i blodet,
- problemer med lever og bukspyttkjertel.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 pasienter):

- smerter i magen forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen,
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals,
- anemi (lavt antall røde blodlegemer),
- nedbrytning av muskler, muskelsmerter eller –svakhet som kan inntreffe på grunn av skader på nyrenes tubulære celler.

Tester kan også vise:

- nedsatt mengde kalium i blodet,
- økt kreatininnivå i blod,
- endringer i urinen.

Sjeldne bivirkninger (disse kan ramme opptil 1 av 1000 pasienter):

- melkesyreacidose (se Mulige bivirkninger),
- fettlever,
- gul hud eller øyne, kløe, eller smerter i magen som forårsakes av betennelse i leveren,
- betennelse i nyrene, store mengder urin og tørsthetsfølelse, nyresvikt, skader på nyrenes tubulære celler. Legen din kan ta blodprøver for å se om nyrene dine fungerer ordentlig,
- oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat),
- ryggsmertor forårsaket av nyreproblemer.

Skader på nyrenes tubulære celler kan være assosiert med nedbrytning av muskler, oppmykning av benbygning (med bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat), muskelsmerter, muskelsvakhet og nedsatte mengder med kalium eller fosfat i blodet

Hvis du merker noen av bivirkningene i listen ovenfor eller hvis en av bivirkningene skulle bli alvorlig, må du rådføre deg med lege eller apotek.

Hyppigheten av de følgende bivirkningene er ikke kjent.

- **Benproblemer.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til

benet). Å ta dette legemidlet over lang tid, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, å ha et svært svakt immunforsvar og å være overvektig kan være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er:

- Leddstivhet,
- verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder),
- bevegelsesproblemer.

Rådfør deg med lege hvis du merker noen av disse symptomene.

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidler. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Andre bivirkninger hos barn

- Hos barn som fikk emtricitabin, var det svært vanlig med endringer i hudfarge,
 - inkludert mørkere felt i huden
- Hos barn var det vanlig med lavt antall røde blodlegemer (anemi).
 - Dette kan forårsake trøtthet eller pustevansker hos barnet

Rådfør deg med lege hvis du merker noen av disse symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og på flasken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Oppbevares ved høyst 30 °C etter anbrudd.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- **Virkestoffer** er emtricitabin og tenofovirdisoproksilfosfat. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (tilsvarende 291,5 mg tenofovirdisoproksilfosfat eller 136 mg tenofovir).
- **Andre innholdsstoffer** er:
Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, talkum, hydrofob kolloidal silika, magnesiumstearat.
Filmdrasjering: polyvinylalkohol, titandioksid, makrogol, indigokarminaluminiumlakk (E132).

Hvordan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ser ut og innholdet i pakningen
Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg / 245 mg filmdrasjerte tabletter er blå, ovale bikonvekse filmdrasjerte tabletter uten delestrek med målene ca. 19,35 x 9,75 mm.

Innholdet i pakningen:

Ytterkartonger som inneholder 1 flaske med 30 filmdrasjerte tabletter og ytterkartonger som inneholder 3 flasker med 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Flaskene åpnes ved å trykke ned det barnesikrede lokket og vri mot klokken.

Hver flaske inneholder tørkemiddel av silikagel som må holdes i flasken for å hjelpe med å beskytte tablettene dine. Tørkemidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekia

Tilvirker

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucuresti 032266
Romania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@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 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

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: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
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

Norge

Zentiva Denmark ApS
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

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 Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.