

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralafenamidmonofumarat tilsvarende 10 mg tenofoviralafenamid.

200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralafenamidmonofumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralafenamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

Grå, filmdrasjert, rektangulær, bikonveks tablett med skråkant (ca. 15 mm x 7 mm), preget med “ET 1” på den ene siden av tablett og “V” på den andre siden.

200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Blå, filmdrasjert, rektangulær, bikonveks tablett med skråkant med målene ca. 15 mm x 7 mm, preget med “ET 2” på den ene siden av tablett og “V” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris er indisert, i kombinasjon med andre antiretrovirale midler, for behandling av voksne og ungdom (12 år eller eldre med kroppsvekt på minst 35 kg) som er infisert med humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1) (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skal administreres som vist i tabell 1.

Tabell 1: Dose med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris i henhold til tredje middel i hiv-behandlingsregimet

Dose med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris	Tredje middel i hiv-behandlingsregimet (se pkt. 4.5)
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg én gang daglig	Atazanavir med ritonavir eller kobicistat Darunavir med ritonavir eller kobicistat ¹ Lopinavir med ritonavir
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/25 mg én gang daglig	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapin, rilpivirin, raltegravir

¹ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide 200/10 mg i kombinasjon med darunavir 800 mg og kobicistat 150 mg, administrert som en kombinasjonstablett med fast dose, ble undersøkt hos behandlingsnaive forsøkspersoner, se pkt. 5.1.

Glemte doser

Dersom pasienten glemmer en dose med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris og det er mindre enn 18 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris så snart som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen. Dersom en pasient glemmer en dose med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris og det har gått mer enn 18 timer, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom pasienten kaster opp innen 1 time etter at Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris er tatt, skal en ny tablett tas.

Eldre

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hos voksne eller ungdom (minst 12 år og med en kroppsvekt på minst 35 kg) med beregnet kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skal seponeres hos pasienter med beregnet CrCl som synker til under 30 ml/min under behandling (se pkt. 5.2).

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hos voksne med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skal generelt unngås, men kan brukes hos disse pasientene hvis mulige fordeler veier opp for mulige risikoer (se pkt. 4.4 og 5.2). På hemodialysedagen skal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris administreres etter fullført hemodialysebehandling.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skal unngås hos pasienter med beregnet CrCl ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min, eller < 15 ml/min som ikke er i kronisk hemodialyse, da sikkerheten til Emtricitabine/Tenofovir alafenamide ikke har blitt fastslått hos disse populasjonene.

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende doseanbefalinger hos barn under 18 år med terminal nyresykdom.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide hos barn under 12 år eller barn som veier < 35 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skal tas én gang daglig, med eller uten mat (se pkt. 5.2). På grunn av den bitre smaken anbefales det at den filmdrasjerte tablettene ikke tygges eller knuses.

For pasienter som ikke kan svelge tablettene hel, kan den deles i to og de to halvdelene inntas etter hverandre. Det skal sørges for at hele dosen tas umiddelbart.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som samtidig er infisert med hiv og hepatitt B- eller C-virus

Pasienter med kronisk hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon som samtidig behandles med antiretrovirale legemidler, har økt risiko for alvorlige og potensielt dødelige, hepatiske bivirkninger.

Sikkerheten og effekten til Emtricitabine/Tenofovir alafenamide hos pasienter som samtidig er infisert med hiv-1 og hepatitt C- virus (HCV), har ikke blitt fastslått.

Tenofoviralafenamid er aktiv mot hepatitt B-virus (HBV). Seponering av behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hos pasienter som er infisert med både hiv og HBV, kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt. Pasienter som er infisert med både hiv og HBV og som slutter å bruke Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Leversykdommer

Sikkerheten og effekten til Emtricitabine/Tenofovir alafenamide hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART, *combination antiretroviral therapy*) og bør overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverres hos slike pasienter, må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen.

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 monitorering 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 postnalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) 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 omfatter cytomegalovirus-retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig skal behandling startes.

Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme ved immunreakivering. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt.

Pasienter med hiv-1-iboende mutasjoner

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis skal unngås hos antiretroviralerfarne pasienter med hiv-1-iboende K65R-mutasjon (se pkt. 5.1).

Trippel nukleosidbehandling

Det har vært rapporter om høy forekomst av virologisk svikt og resistensutvikling på et tidlig stadium når tenofovirdisoproksil ble kombinert med lamivudin og abakavir, samt lamivudin og didanosin som et regime med én dose daglig. Derfor kan det hende de samme problemene oppstår hvis Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis administreres med en tredje nukleosidanalogue.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter som får Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis eller annen antiretroviral behandling, 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 med behandling av pasienter med hiv-relaterte lidelser.

Osteonekrose

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

Nefrotoksisitet

Etter markedsføring er tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, inkludert akutt nyresvikt og proksimal renal tubulopati, rapportert med legemidler som inneholder tenofoviralafenamid. En potensiell risiko for nefrotoksisitet som følge av kronisk eksponering for lave nivåer av tenofovir på grunn av dosering med tenofoviralafenamid kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at nyrefunksjonen evalueres hos alle pasienter før, eller når man initierer, behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis, og at den også overvåkes under behandling hos alle

pasienter, etter klinisk behov. Seponering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris bør vurderes hos pasienter som utvikler klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon, eller ved tegn på proksimal renal tubulopati.

Pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skal generelt unngås, men kan brukes hos voksne med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse hvis mulige fordeler veier opp for mulige risikoer (se pkt. 4.2). I en studie av emtricitabin + tenofoviralafenamid i kombinasjon med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (E/C/F/TAF) hos hiv-1-infiserte voksne med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse, ble effekten opprettholdt i 48 uker, men emtricitabineksponeringen var signifikant høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Selv om det ikke ble avdekket nye sikkerhetsproblemer, er implikasjonene ved økt emtricitabineksponering fremdeles usikre (se pkt. 4.8 og 5.2).

Samtidig administrering av andre legemidler

Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris anbefales ikke med visse antikonvulsiva (f.eks. karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital og fenytoin), antimykobakterielle midler (f.eks. rifampicin, rifabutin, rifapentin), johannesurt og andre hiv-proteasehemmere (PI-er) enn atazanavir, lopinavir og darunavir (se pkt. 4.5).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skal ikke administreres samtidig med legemidler som inneholder tenofoviralafenamid, tenofovirdisoprosil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoksil.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skal ikke administreres samtidig med legemidler som inneholder tenofoviralafenamid, tenofovirdisoprosil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoksil.

Emtricitabin

In vitro-studier og kliniske studier av farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner har vist at potensialet for CYP-medierte interaksjoner som involverer emtricitabin med andre legemidler, er lavt. Samtidig administrering av emtricitabin med legemidler som elimineres ved aktiv tubulær sekresjon, kan øke konsentrasjonen av emtricitabin og/eller det samtidig administrerte legemidlet. Legemidler som reduserer nyrefunksjonen, kan øke konsentrasjonen av emtricitabin.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid transporteres av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP). Legemidler som påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten sterkt, kan føre til endringer i absorpsjonen av tenofoviralafenamid. Det er forventet at legemidler som induserer P-gp-aktivitet (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) reduserer absorpsjonen av tenofoviralafenamid, noe som fører til en redusert plasmakonsentrasjon av tenofoviralafenamid, som kan føre til tap av terapeutisk effekt for Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris og resistensutvikling. Det er forventet at samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris med andre legemidler som hemmer P-gp- og BCRP-aktiviteten (f.eks. kobicistat, ritonavir, ciklosporin), øker absorpsjonen og plasmakonsentrasjonen av tenofoviralafenamid. Basert på data fra en *in vitro*-studie forventes ikke

samtidig administrering av tenofoviralfenamid og xantinoksidasehemmere (f.eks. febuxostat) å øke den systemiske eksponeringen for tenofovir *in vivo*.

Tenofoviralfenamid er ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det er ikke en hemmer eller induktor av CYP3A *in vivo*. Tenofoviralfenamid er et substrat av OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Distribusjonen av tenofoviralfenamid i kroppen kan bli påvirket av aktiviteten til OATP1B1 og OATP1B3.

Andre interaksjoner

Tenofoviralfenamid er ikke en hemmer av humant uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vitro*. Det er ikke kjent om tenofoviralfenamid er en hemmer av andre UGT-enzymmer. Emtricitabin hemmet ikke glukuronideringen av et uspesifikt UGT-substrat *in vitro*.

Interaksjoner mellom komponentene i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide og legemidler som potensielt administreres samtidig, er inkludert i tabell 2 (økning er vist ved “↑”, reduksjon ved “↓”, ingen endring ved “↔”). Interaksjonene som er beskrevet, er basert på studier som er utført med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide eller komponentene i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide som enkeltmidler og/eller i kombinasjon, eller de er potensielle legemiddelinteraksjoner som kan forekomme med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide.

Tabell 2: Interaksjoner mellom enkeltkomponentene i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område ¹	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
ANTI-INFEKTIVA		
Antifungale midler		
Ketokonazol Itrakonazol	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis. Samtidig administrering av ketokonazol eller itraconazol, som er kraftige P-gp-hemmere, er forventet å øke plasmakonsentrasjonene av tenofoviralfenamid.	Den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang daglig.
Flukonazol Isavukonazol	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis. Samtidig administrering av flukonazol eller isavukonazol kan øke plasmakonsentrasjonene av tenofoviralfenamid.	Dosér Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til det samtidige antiretrovirale midlet (se pkt. 4.2).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område ¹	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis. Samtidig administrering av rifampicin, rifabutin og rifapentin, som alle er P-gp-induktorer, kan redusere plasmakonsentrasjonene av tenofovir alafenamid, som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis og rifabutin, rifampicin eller rifapentin anbefales ikke.
Anti-hepatitt C virus-legemidler		
Ledipasvir (90 mg én gang daglig) /sofosbuvir (400 mg én gang daglig), emtricitabin (200 mg én gang daglig)/ tenofovir alafenamid (10 mg én gang daglig) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{max}: ↑ 65 % C_{min}: ↑ 93 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{max}: ↑ 29 % Sofosbuvirmetabolitt GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av ledipasvir eller sofosbuvir. Dosér Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til det samtidige antiretrovirale midlet (se pkt. 4.2).
Ledipasvir (90 mg én gang daglig) /sofosbuvir (400 mg én gang daglig), emtricitabin (200 mg én gang daglig)/ tenofovir alafenamid (25 mg én gang daglig) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetabolitt GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av ledipasvir eller sofosbuvir. Dosér Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til det samtidige antiretrovirale midlet (se pkt. 4.2).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område¹	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}²	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
Sofosbuvir (400 mg én gang daglig) /velpatasvir (100 mg én gang daglig), emtricitabin (200 mg én gang daglig)/ tenofovir alafenamid (10 mg én gang daglig) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetabolitt GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 % Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av sofosbuvir, velpatasvir eller voksilaprevir. Dosér Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til det samtidige antiretrovirale midlet (se pkt. 4.2).
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg én gang daglig) ⁷ / emtricitabin (200 mg én gang daglig)/ tenofovir alafenamid (10 mg én gang daglig) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 % Sofosbuvirmetabolitt GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område¹	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}²	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg én gang daglig) ⁷ / emtricitabin (200 mg én gang daglig)/ tenofovir alafenamid (25 mg én gang daglig) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetabolitt GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av sofosbuvir, velpatasvir eller voksilaprevir. Dosér Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til det samtidige antiretrovirale midlet (se pkt. 4.2).
ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Hiv-proteasehemmere		
Atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg én gang daglig), tenofovir alafenamid (10 mg)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 75 % C_{max}: ↑ 80 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang daglig.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg én gang daglig), tenofovir alafenamid (10 mg)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 91 % C_{max}: ↑ 77 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang daglig.
Darunavir/kobicistat (800/150 mg én gang daglig), tenofovir alafenamid (25 mg én gang daglig) ⁵	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224 % C_{max}: ↑ 216 % C_{min}: ↑ 221 % Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang daglig.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område¹	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}²	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
Darunavir/ritonavir (800/100 mg én gang daglig), tenofovir alafenamid (10 mg én gang daglig)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105 % C _{max} : ↑ 142 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang daglig.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg én gang daglig), tenofovir alafenamid (10 mg én gang daglig)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang daglig.
Tipranavir/ritonavir	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide. Tipranavir/ritonavir fører til P-gp-induksjon. Det er forventet at eksponeringen for tenofovir alafenamid reduseres når tipranavir/ritonavir brukes i kombinasjon med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide.	Samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide anbefales ikke.
Andre proteasehemmere	Effekt er ukjent.	Det finnes ingen tilgjengelige data for å gi doseringsanbefalinger for samtidig administrering med andre proteasehemmere.
Andre hiv-antiretrovirale midler		
Dolutegravir (50 mg én gang daglig), tenofovir alafenamid (10 mg én gang daglig) ³	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/25 mg én gang daglig.
Rilpivirin (25 mg én gang daglig), tenofovir alafenamid (25 mg én gang daglig)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/25 mg én gang daglig.
Efavirenz (600 mg én gang daglig), tenofovir alafenamid (40 mg én gang daglig) ⁴	Tenofovir alafenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 %	Den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/25 mg én gang daglig.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område ¹	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
Maraviroc Nevirapin Raltegravir	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide. Det er ikke forventet at eksponeringen for tenofoviralafenamid påvirkes av maraviroc, nevirapin eller raltegravir, og det er heller ikke forventet å påvirke metabolisme- og utskillelsesveier som er relevante for maraviroc, nevirapin eller raltegravir.	Den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/25 mg én gang daglig.
ANTIKNVULSIVA		
Okskarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide. Samtidig administrering med okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin, som alle er P-gp-induktorer, kan redusere plasmakonsentrasjonene av tenofoviralafenamid, som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis og okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin anbefales ikke.
Karbamazepin (titrert fra 100 mg til 300 mg to ganger daglig), emtricitabin/tenofoviralafenamid (200 mg/25 mg én gang daglig) ^{5,6}	Tenofoviralafenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Samtidig administrering med karbamazepin, en P-gp-induktor, reduserer plasmakonsentrasjonene av tenofoviralafenamid, som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis og karbamazepin anbefales ikke.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg én gang daglig), tenofoviralafenamid (10 mg én gang daglig) ³	Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av sertralin. Dosér Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til det samtidige antiretrovirale midlet (se pkt. 4.2).
URTER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis. Samtidig administrering av johannesurt, en P-gp-induktor, kan redusere plasmakonsentrasjonene av tenofoviralafenamid, som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis og johannesurt anbefales ikke.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område ¹	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis. Samtidig administrering av ciklosporin, en kraftig P-gp-hemmer, er forventet å øke plasmakonsentrasjonene av tenofovir alafenamid.	Den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis er 200/10 mg én gang daglig.
ORALE PREVENSMIDLER		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg én gang daglig), etinyløstradiol (0,025 mg én gang daglig), emtricitabin/tenofovir alafenamid (200/25 mg én gang daglig) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Etinylestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av norgestimat/etinyløstradiol. Dosér Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til det samtidige antiretrovirale midlet (se pkt. 4.2).
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Peroral midazolam (2,5 mg enkeltdose), tenofovir alafenamid (25 mg én gang daglig)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av midazolam. Dosér Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis i henhold til det samtidige antiretrovirale midlet (se pkt. 4.2).
Intravenøs midazolam (1 mg enkeltdose), tenofovir alafenamid (25 mg én gang daglig)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Når doser er oppgitt, er dette dosene brukt i kliniske legemiddelinteraksjonsstudier.

² Når data er tilgjengelig fra legemiddelinteraksjonsstudier.

³ Studie gjennomført med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid kombinasjonstablett med fast dose.

⁴ Studie gjennomført med emtricitabin/rilpivirin/tenofovir alafenamid kombinasjonstablett med fast dose.

⁵ Studie gjennomført med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide.

⁶ Emtricitabin/tenofovir alafenamid ble tatt sammen med mat i denne studien.

⁷ Studie gjennomført med voksilaprevir 100 mg i tillegg for å få voksilaprevireksponering som forventet hos HCV-infiserte pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen adekvate og godt kontrollerte studier av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide eller dets komponenter hos gravide kvinner. Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av tenofovir alafenamid hos gravide kvinner. Men en stor mengde data (utfallet av mer enn 1 000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av emtricitabin.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av emtricitabin med hensyn til fertilitetsparametere, svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Studier av tenofovir alafenamid på dyr har ikke vist noen tegn på skadelige effekter på fertilitetsparametere, svangerskapsforløp eller fosterutvikling (se pkt. 5.3).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis skal bare brukes under graviditet dersom de mulige fordelene veier opp for mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om tenofoviralafenamid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Emtricitabin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det har i dyrestudier blitt påvist at tenofovir blir skilt ut i melk.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av emtricitabin og tenofovir på nyfødte/spedbarn. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis skal derfor ikke brukes ved amming.

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

Fertilitet

Det finnes ingen data om fertilitet ved bruk av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide hos mennesker. Dyrestudier indikerte ingen effekter av emtricitabin eller tenofoviralafenamid med hensyn til parings- eller fertilitetsparametere (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at det er rapportert om svimmelhet under behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Vurdering av bivirkninger er basert på sikkerhetsdata fra alle fase 2- og 3-studier, der hiv-1- infiserte pasienter fikk legemidler som inneholdt emtricitabin og tenofoviralafenamid og fra erfaring etter markedsføring. I kliniske studier med behandlingsnaive voksne pasienter som fikk emtricitabin og tenofoviralafenamid med elvitegravir og kobicistat som kombinasjonstablett med fast dose – elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviralafenamid (som fumarat) 10 mg (E/C/F/TAF) gjennom 144 uker, var de hyppigst rapporterte bivirkningene diaré (7 %), kvalme (11 %) og hodepine (6 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 3 er listet opp etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 3: Tabell over bivirkninger¹

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Mindre vanlige:	anemi ²
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Vanlige:	unormale drømmer
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige:	hodepine, svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige:	kvalme
Vanlige:	diaré, oppkast, abdominale smerter, flatulens
Mindre vanlige:	dyspepsi
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vanlige:	utslett
Mindre vanlige:	angioødem ^{3, 4} , pruritus, urtikaria ⁴

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Mindre vanlige:	artralgi
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige:	tretthet

¹ Med unntak av angioødem, anemi og urtikaria (se fotnote 2, 3 og 4) ble alle bivirkningene identifisert i kliniske studier av legemidler som inneholdt F/TAF. Frekvensene ble hentet fra kliniske fase 3-studier med E/C/F/TAF med 866 behandlingsnaive voksne pasienter gjennom 144 uker med behandling (GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111).

² Denne bivirkningen ble ikke sett i de kliniske studiene med legemidler som inneholdt F/TAF, men ble observert i kliniske studier eller etter markedsføring når emtricitabin ble brukt sammen med andre antiretrovirale legemidler.

³ Denne bivirkningen ble observert for legemidler som inneholder emtricitabin ved overvåkning etter markedsføring.

⁴ Denne bivirkningen ble identifisert via overvåkning etter markedsføring for legemidler som inneholder tenofovirafenamid.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

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

Endringer i lipidlaboratorietester

I studier med behandlingsnaive pasienter ble økninger fra baseline observert i begge behandlingsgruppene med tenofovirafenamidfumarat og tenofoviridisoprosilfumarat for lipidparameterene fastende total kolesterol, direkte LDL-kolesterol (lipoprotein med lav tetthet) og HDL-kolesterol (lipoprotein med høy tetthet) samt triglyserider ved uke 144. Median økning fra baseline til uke 144 for disse parameterne var større i E/C/F/TAF-gruppen sammenlignet med gruppen på elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviridisoprosil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ for forskjellen mellom behandlingsgrupper for fastende total kolesterol, direkte LDL- og HDL-kolesterol og triglyserider). Median (Q1, Q3) endring fra baseline til uke 144 for forholdet total kolesterol/ HDL-kolesterol var 0,2 (-0,3; 0,7) i E/C/F/TAF-gruppen og 0,1 (-0,4; 0,6) i E/C/F/TDF-gruppen ($p = 0,006$ for forskjellen mellom behandlingsgrupper).

I en studie av virologisk suppresserte pasienter som byttet fra emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat til Emtricitabine/Tenofovir alafenamide mens et tredje antiretroviralt middel ble opprettholdt (studie GS-US-311-1089), ble økninger fra baseline observert for lipidparametrene fastende total kolesterol, direkte LDL-kolesterol og triglyserider i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-gruppen, sammenlignet med liten endring i emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat-gruppen ($p \leq 0,009$ for forskjellen mellom gruppene i endring fra baseline). Det var liten endring fra baseline i medianverdier av fastende HDL-kolesterol og glukose og forholdet fastende total kolesterol/ HDL-kolesterol i begge behandlingsgruppene ved uke 96. Ingen av endringene ble betraktet å være klinisk relevante.

I en studie av virologisk suppresserte voksne pasienter som byttet fra abakavir/lamivudin til Emtricitabine/Tenofovir alafenamide mens et tredje antiretroviralt middel ble opprettholdt (studie GS-US-311-1717), var det minimale endringer av lipidparametre.

Metabolske parametre

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til emtricitabin og tenofoviralfenamid ble evaluert gjennom 48 uker i en åpen, klinisk studie (GS-US-292-0106) hvor behandlingsnaive pediatriske pasienter infisert med hiv-1 fra 12 til < 18 år fikk emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Sikkerhetsprofilen til emtricitabin og tenofoviralfenamid gitt med elvitegravir og kobicistat hos 50 ungdommer var lik sikkerhetsprofilen hos voksne (se pkt. 5.1).

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sikkerheten til emtricitabin og tenofoviralfenamid ble evaluert gjennom 144 uker i en åpen, klinisk studie (GS-US-292-0112) hvor 248 pasienter infisert med hiv-1 som var enten behandlingsnaive (n = 6) eller virologisk suppresserte (n = 242) med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet ved Cockcroft-Gault-metoden [$eGFR_{CG}$]: 30-69 ml/min) fikk emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Sikkerhetsprofilen hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon var lik sikkerhetsprofilen hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 5.1).

Sikkerheten til emtricitabin og tenofoviralfenamid ble evaluert i 48 uker i en enkeltarmet, åpen klinisk studie (GS-US-292-1825) hvor 55 virologisk suppresserte hiv-1-infiserte pasienter med terminal nyresykdom ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) i kronisk hemodialyse, fikk emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Det ble ikke avdekket nye sikkerhetsproblemer hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse som fikk emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (se pkt. 5.2).

Pasienter med samtidig hiv- og HBV-infeksjon

Sikkerheten til emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) ble evaluert hos 72 pasienter som samtidig var infisert med hiv og HVB, og som fikk behandling for hiv i en åpen, klinisk studie (GS-US-292-1249), til og med uke 48, da pasientene byttet fra et annet antiretroviralt regime (som inkluderte tenofoviridisoproksilfumarat [TDF] hos 69 av 72 pasienter) til E/C/F/TAF. Basert på disse begrensede dataene, var sikkerhetsprofilen til emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose hos pasienter som samtidig var infisert med hiv og HVB, lik sikkerhetsprofilen hos pasienter med hiv-1 monoinfeksjon (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 pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8). Behandling av overdosering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris består av generelle støttetiltak inkludert overvåking av vitale tegn samt observasjon av pasientens kliniske status.

Emtricitabin kan fjernes ved hemodialyse, som fjerner ca. 30 % av emtricitabindosen over en dialyseperiode på 3 timer som startes innen 1,5 timer etter doseringen av emtricitabin. Tenofovir fjernes effektivt ved hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på ca. 54 %. 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: J05AR17.

Virkningsmekanisme

Emtricitabin er en nukleosid revers transkriptasehemmer (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor) og en nukleosidanalogue av 2'-deoksycytidin. Emtricitabin fosforyleres av cellulære enzymer og danner emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat hemmer hiv-replikasjon gjennom inkorporering i viralt deoksyribonukleinsyre (DNA) ved hiv-revers transkriptase (RT), som fører til DNA-kjedeterminering. Emtricitabin har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 og HBV.

Tenofoviralfenamid er en nukleotid revers transkriptasehemmer (NtRTI, nucleotide reverse transcriptase inhibitor) og et fosfonamidat-prodrug til tenofovir (2'-deoksyadenosin monofosfatanalogue). Celler er permeable for tenofoviralfenamid, og grunnet økt plasmastabilitet og intracellulær aktivering gjennom hydrolyse ved katepsin A, er tenofoviralfenamid mer effektivt enn tenofoviridisoproksilfumarat i å konsentrere tenofovir i perifere mononukleære blodceller (PBMCeller) eller målceller for hiv, inkludert lymfocytter og makrofager. Intracellulær tenofovir fosforyleres deretter til den farmakologisk aktive metabolitten tenofovidifosfat. Tenofovidifosfat hemmer hiv-replikasjon gjennom inkorporering i viralt DNA ved hiv-RT, som fører til DNA-kjedeterminering. Tenofovir har aktivitet mot hiv-1-, hiv-2- og HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Emtricitabin og tenofoviralfenamid viste en synergistisk antiviral aktivitet i cellekultur. Ingen antagonisme ble observert med emtricitabin eller tenofoviralfenamid når de ble kombinert med andre antiretrovirale midler.

Den antivirale aktiviteten av emtricitabin i laboratorieisolat og i kliniske isolat av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjer og PBMCeller. Verdiene for 50 % effektiv konsentrasjon (EC₅₀) for emtricitabin varierte fra 0,0013 til 0,64 mikromol. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot hiv-1-subtypene A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-verdier varierte fra 0,007 til 0,075 mikromol) og stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-verdier varierte fra 0,007 til 1,5 mikromol).

Den antivirale aktiviteten av tenofoviralfenamid i laboratorieisolat og i kliniske isolat mot hiv-1-subtype B ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, PBMCeller, primære monocytter/makrofagceller og CD4⁺-T-lymfocytter. EC₅₀-verdiene for tenofoviralfenamid varierte fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofoviralfenamid viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot alle hiv-1-grupper (M, N og O), inkludert subtypene A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-verdier varierte fra 0,10 til 12,0 nM) og viste stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-verdier varierte fra 0,91 til 2,63 nM).

Resistens

In vitro

Redusert følsomhet overfor emtricitabin er assosiert med M184V/I-mutasjoner i hiv-1-RT.

Hiv-1-isolater med redusert følsomhet overfor tenofoviralfenamid uttrykker en K65R-mutasjon i hiv-1-RT. I tillegg er en K70E-mutasjon i hiv-1-RT observert kortvarig.

Hos behandlingsnaive pasienter

I en samlet analyse av antiretroviral-naive pasienter som fikk emtricitabin og tenofoviralfenamid (10 mg) gitt med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose i fase 3-studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111, ble det foretatt genotyping på plasma hiv-1-isolater fra alle pasienter med hiv-1 RNA $\geq$ 400 kopier/ml ved bekreftet virologisk svikt i uke 144, eller ved

tidspunktet for tidlig seponering av studiemedisinen. Til og med uke 144 ble det sett utvikling av én eller flere primært emtricitabin-, tenofovirafenamid- eller elvitegravir-resistensassosierte mutasjoner i hiv-1-isolater fra 12 av 22 pasienter med evaluerbare genotypedata fra parede isolater ved baseline og etter E/C/F/TAF-behandlingssvikt (12 av 866 pasienter [1,4 %]) sammenlignet med 12 av 20 isolater etter behandlingssvikt fra pasienter med evaluerbare genotypedata i E/C/F/TDF-gruppen (12 av 867 pasienter [1,4 %]). I E/C/F/TAF-gruppen var mutasjonene som fremkom M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) i RT og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) i integrase. I hiv-1-isolatene fra 12 pasienter med resistensutvikling i E/C/F/TDF gruppen var mutasjonene som fremkom M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) og L210W (n=1) i RT og E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) og N155H/S (n = 3) i integrase. De fleste hiv-1-isolater fra pasienter i begge behandlingsgruppene som utviklet resistensmutasjoner mot elvitegravir i integrase, utviklet også resistensmutasjoner mot emtricitabin i RT.

Hos pasienter med samtidig hiv- og HBV-infeksjon

I en klinisk studie med hiv-virologisk suppresserte pasienter som samtidig var infisert med kronisk hepatitt B, som fikk emtricitabin og tenofovirafenamid, gitt sammen med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (E/C/F/TAF), i 48 uker (GS-US-292-1249, n = 72), kvalifiserte 2 pasienter for resistensanalyse. Hos disse 2 pasientene ble det ikke identifisert noen aminosyresubstitusjon assosiert med resistens mot noen av komponentene i E/C/F/TAF i hiv-1 eller HBV.

Kryssresistens hos hiv-1-infiserte, behandlingsnaive eller virologisk suppresserte pasienter

Emtricitabinresistente virus med M184I-substitusjon var kryssresistente mot lamivudin, men beholdt følsomheten overfor didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

K65R- og K70E-mutasjonene førte til redusert følsomhet overfor abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men beholdt følsomhet overfor zidovudin.

Multinukleosidresistent hiv-1 med dobbelt innsatt T69S-mutasjon eller med et Q151M-mutasjonskompleks, inkludert K65R, viste redusert følsomhet overfor tenofovirafenamid.

Kliniske data

Det er ikke gjennomført studier på effekt og sikkerhet med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide hos behandlingsnaive pasienter.

Klinisk effekt av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide ble fastslått fra studier gjennomført med emtricitabin og tenofovirafenamid gitt sammen med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose, E/C/F/TAF.

Hiv-1-infiserte, behandlingsnaive pasienter

I studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ble pasientene randomisert i forholdet 1:1, for å motta enten emtricitabin 200 mg og tenofovirafenamid 10 mg (n = 866) én gang daglig eller emtricitabin 200 mg + tenofoviridisoproksil (som fumarat) 245 mg (n = 867) én gang daglig, begge gitt med elvitegravir 150 mg + kobicistat 150 mg som en kombinasjonstablett med fast dose. Gjennomsnittsalderen var 36 år (18–76 år), 85 % var menn, 57 % var hvite, 25 % var svarte og 10 % var asiatiske. Nitten prosent av pasientene ble identifisert som latinamerikanere. Gjennomsnittlig plasma hiv-1 RNA ved baseline var 4,5 log₁₀ kopier/ml (1,3–7,0 log₁₀ kopier/ml), og 23 % hadde virusmengde > 100 000 kopier/ml ved baseline. Gjennomsnittlig CD4⁺ celletall ved baseline var 427 celler/mm³ (0–1360 celler/mm³), og 13 % hadde CD4⁺ celletall < 200 celler/mm³.

E/C/F/TAF viste statistisk overlegenhet ved å oppnå hiv-1 RNA < 50 kopier/ml sammenlignet med E/C/F/TDF ved uke 144. Forskjellen i prosentandel var 4,2 % (95 % KI: 0,6 % til 7,8 %). Samlet behandlingsutfall ved uke 48 og 144 er vist i tabell 4.

Tabell 4: Samlede virologiske resultater fra studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ved uke 48 og 144^{a,b}

	Uke 48		Uke 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopier/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Behandlingsforskjell	2,0 % (95 % KI: -0,7 % til 4,7 %)		4,2 % (95 % KI: 0,6 % til 7,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopier/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Ingen virologiske data ved uke 48- eller 144-vinduet	4 %	6 %	11 %	16 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Manglende data i løpet av vinduet, men tar studielegemiddel	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter subgruppe				
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter subgruppe				
Alder				
< 50 år	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 år	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Kjønn				
Mann	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Kvinne	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Rase				
Svart	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Ikke-svart	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Baseline viral belastning				
≤ 100 000 kopier/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 kopier/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Baseline CD4+ celletall				
< 200 celler/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 celler/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
Hiv-1 RNA < 20 kopier/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Behandlingsforskjell	0,4 % (95 % KI: -3,0 % til 3,8 %)		5,4 % (95 % KI: 1,5 % til 9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat

^a Uke 48-vinduet var mellom dag 294 og 377 (inklusive). Uke 144-vinduet var mellom dag 966 og 1049 (inklusive).

^b I begge studiene ble pasientene stratifisert ut ifra baseline hiv-1 RNA (≤ 100 000 kopier/ml, > 100 000 kopier/ml til ≤ 400 000 kopier/ml, eller > 400 000 kopier/ml), etter CD4+ celletall (< 50 celler/mikrol, 50–199 celler/mikrol eller ≥ 200 celler/mikrol) og etter region (USA eller utenfor USA).

^c Inkluderer pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48- eller 144-vinduet; pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, og som på tidspunktet for seponeringen hadde en virusmengde på ≥ 50 kopier/ml.

^d Inkluderer pasienter som seponerte pga. bivirkninger eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 gjennom hele tidsvinduet, hvis dette førte til ingen virologiske data om behandling i løpet av det spesifiserte vinduet.

^e Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt; f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

Gjennomsnittlig økning i CD4+ celletall fra baseline var 230 celler/mm³ hos pasienter som fikk E/C/F/TAF og 211 celler/mm³ hos pasienter som fikk E/C/F/TDF (p = 0,024) ved uke 48, og 326 celler/mm³ hos pasienter som fikk E/C/F/TAF og 305 celler/mm³ hos pasienter som fikk E/C/F/TDF (p = 0,06) ved uke 144.

Klinisk effekt av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide hos behandlingsnaive pasienter ble også fastslått fra en studie gjennomført med emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg) gitt med darunavir (800 mg) og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (D/C/F/TAF). I studie GS-US-299-0102 ble pasientene randomisert i forholdet 2:1, for å motta enten fast-dosekombinasjonen D/C/F/TAF én gang daglig (n = 103) eller darunavir og kobicistat og emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat én gang daglig (n = 50). Andelen pasienter med plasma hiv-1 RNA < 50 kopier/ml og < 20 kopier/ml er vist i tabell 5.

Tabell 5: Virologiske resultater fra studien GS-US-299-0102 ved uke 24 og 48^a

	Uke 24		Uke 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat og emtricitabin/tenofovir- disoproksilfumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat og emtricitabin/tenofovir- disoproksilfumarat (n = 50)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Behandlingsforskjell	3,3 % (95 % KI: -11,4 % til 18,1 %)		-6,2 % (95 % KI: -19,9 % til 7,4 %)	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Ingen virologiske data ved uke 48-vinduet	5 %	2 %	8 %	4 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død ^c	1 %	0	1 %	2 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Manglende data i løpet av vinduet, men tar studielegemiddel	0	0	0	0
Hiv-1 RNA < 20 kopier/ml	55 %	62 %	63 %	76 %
Behandlingsforskjell	-3,5 % (95 % KI: -19,8 % til 12,7 %)		-10,7 % (95 % KI: -26,3 % til 4,8 %)	

D/C/F/TAF = darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

^a Uke 48-vinduet var mellom dag 294 og 377 (inklusive).

^b Inkluderer pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48-vinduet; pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt og som på tidspunktet for seponeringen hadde en virusmengde på ≥ 50 kopier/ml.

^c Inkluderer pasienter som seponerte pga. bivirkninger eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 gjennom hele tidsvinduet, hvis dette førte til ingen virologiske data om behandling i løpet av det spesifiserte vinduet.

^d Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt; f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

Hiv-1-infiserte, virologisk suppresserte pasienter

I studie GS-US-311-1089 ble effekten og sikkerheten ved å bytte fra emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat til Emtricitabine/Tenofovir alafenamide mens et tredje antiretroviralt middel ble opprettholdt, studert i en randomisert, dobbeltblind studie av virologisk suppresserte hiv-1-infiserte voksne (n = 663). Pasientene måtte ha vært stabilt suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på sitt baseline-regime i minst 6 måneder og hatt hiv-1 uten resistensmutasjoner mot emtricitabin eller tenofoviralafenamid før deltakelse i studien. Pasientene ble randomisert i et 1:1-forhold til enten å bytte til Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (n = 333) eller fortsette med sitt baseline emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat-regime (n = 330). Pasientene ble stratifisert etter klassifiseringen til det tredje midlet i det tidligere behandlingsregimet. Ved baseline fikk 46 % av pasientene emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat i kombinasjon med forsterket PI, og 54 % av pasientene fikk emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat i kombinasjon med et uforsterket tredje middel.

Behandlingsresultater fra studie GS-US-311-1089 gjennom 48 og 96 uker er vist i tabell 6.

Tabell 6: Virologiske resultater fra studien GS-US-311-1089 ved uke 48^a og 96^b

	Uke 48		Uke 96	
	Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide- holdig regime (n = 333)	Regime med emtricitabin/ tenofovir- disoprosil fumarat (n = 330)	Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide- holdig regime (n = 333)	Regime med emtricitabin/ tenofovir- disoprosil fumarat (n = 330)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Behandlingsforskjell	1,3 % (95 % KI: -2,5 % til 5,1 %)		-0,5 % (95 % KI: -5,3 % til 4,4 %)	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Ingen virologiske data ved uke 48- eller 96-vinduet	5 %	5 %	9 %	10 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
Manglende data i løpet av vinduet, men tar studielegemiddel	< 1 %	0	0	<1 %
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter tidligere behandlingsregime				
Forsterkede PI-er	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Andre tredje midler	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

PI = proteasehemmer

^a Uke 48-vinduet var mellom dag 294 og 377 (inklusive).

^b Uke 96-vinduet var mellom dag 630 og 713 (inklusive).

^c Inkluderer pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48 eller 96-vinduet; pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, og som på tidspunktet for seponeringen hadde en virusmengde på ≥ 50 kopier/ml.

^d Inkluderer pasienter som seponerte pga. bivirkninger eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 gjennom hele tidsvinduet, hvis dette førte til ingen virologiske data om behandling i løpet av det spesifiserte vinduet.

^e Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt; f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

I studien GS-US-311-1717 ble pasienter som var virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et abakavir/lamivudin-regime i minst 6 måneder randomisert i et 1:1-forhold til enten å bytte til Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (N=280) mens et tredje antiretroviralt middel ble opprettholdt ved baseline, eller fortsette med sitt baseline abakavir/lamivudin-regime (N=276).

Pasientene ble stratifisert etter klassifiseringen til det tredje midlet i det tidligere behandlingsregimet. Ved baseline fikk 30 % av pasientene abakavir/lamivudin i kombinasjon med en forsterket proteasehemmer, og 70 % av pasientene fikk abakavir/lamivudin i kombinasjon med et uforsterket tredje middel. Andelen av virologisk effekt ved uke 48 var: Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide-holdig regime: 89,7 % (227 av 253 forsøkspersoner); Abakavir/lamivudin-regime: 92,7 % (230 av 248 forsøkspersoner). Ved uke 48 var bytte til et Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-regime ikke underlegent å fortsette med et baseline abakavir/lamivudin-regime, med hensyn til å opprettholde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml.

Hiv-1-infiserte pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon

I studien GS-US-202-0112 ble effekten og sikkerheten til emtricitabin og tenofoviralafenamid evaluert i en åpen, klinisk studie hvor 242 hiv-1-infiserte pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) ble byttet til emtricitabin og tenofoviralafenamid (10 mg) gitt med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Pasientene var virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder før de byttet.

Gjennomsnittsalderen var 58 år (24-82), og 63 pasienter (26 %) var ≥ 65 år. Syttini prosent var menn, 63 % var hvite, 18 % var svarte og 14 % var asiatiske. Tretten prosent av pasientene ble identifisert som latinamerikanere. Ved baseline var median eGFR 56 ml/min, og 33 % av pasientene hadde en eGFR fra 30 til 49 ml/min. Gjennomsnittlig CD4⁺ celletall ved baseline var 664 celler/mm³ (126-1813).

I uke 144 opprettholdt 83,1 % (197/237 pasienter) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter bytte til emtricitabin og tenofovirafenamid gitt med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose.

I studie GS-US-292-1825 ble effekten og sikkerheten til emtricitabin og tenofovirafenamid gitt sammen med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose evaluert i en enkeltarmet, åpen klinisk studie hvor 55 hiv-1-infiserte voksne med terminal nyresykdom (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse i minst 6 måneder før de byttet til emtricitabin og tenofovirafenamid gitt sammen med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Pasientene var virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder før de byttet.

Gjennomsnittsalderen var 48 år (23-64 år). Syttiseks prosent var menn, 82 % var svarte og 18 % var hvite. Femten prosent av pasientene ble identifisert som latinamerikanere. Gjennomsnittlig CD4⁺ celletall ved baseline var 545 celler/mm³ (205-1473). I uke 48 opprettholdt 81,8 % (45/55 pasienter) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter bytte til emtricitabin og tenofovirafenamid gitt med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Det var ingen klinisk signifikante endringer i fastende lipidlaboratorietester hos pasienter som byttet.

Pasienter med samtidig hiv- og HBV-infeksjon

I den åpne studien GS-US-292-1249 ble effekten og sikkerheten til emtricitabin og tenofovirafenamid, gitt sammen med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (E/C/F/TAF), evaluert hos voksne pasienter som samtidig var infisert med hiv-1 og kronisk hepatitt B. Sekstini av de 72 pasientene sto på tidligere antiretroviral behandling som inneholdt TDF. Ved oppstart av behandling med E/C/F/TAF hadde de 72 pasientene vært hiv-supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder med eller uten suppressjon av HBV DNA, og hadde kompensert leverfunksjon. Gjennomsnittsalder var 50 år (28-67 år), 92 % av pasientene var menn, 69 % var hvite, 18 % var svarte og 10 % var asiatiske. Gjennomsnittlig CD4⁺ celletall ved baseline var 636 celler/mm³ (263-1498). Åttiseks prosent av pasientene (62/72) var HBV-supprimerte (HBV DNA < 29 IE/ml) og 42 % (30/72) var HBeAg-positive ved baseline.

Av pasientene som var HBeAg-positive ved baseline, oppnådde 1/30 (3,3 %) serokonversjon for anti-HBe i uke 48. Av pasientene som var HBsAg-positive ved baseline, oppnådde 3/70 (4,3 %) serokonversjon for anti-HBs i uke 48.

I uke 48 opprettholdt 92 % av pasientene (66/72) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter bytte til emtricitabin og tenofovirafenamid, gitt sammen med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Gjennomsnittlig endring i CD4⁺ celletall fra baseline til uke 48 var -2 celler/mm³. Nittito prosent (66/72 pasienter) hadde HBV DNA < 29 IE/ml ved bruk av manglende = svikt-analyse ved uke 48. Av de 62 pasientene som var HBV-supprimerte ved baseline, forble 59 suppresserte og 3 hadde manglende data. Av de 10 pasientene som ikke var HBV-supprimerte ved baseline (HBV DNA ≥ 29 IE/ml), ble 7 suppresserte, 2 forble detekterbare og 1 hadde manglende data.

Det er begrensede kliniske data på bruk av E/C/F/TAF hos pasienter som samtidig er infisert med hiv/HBV og er behandlingsnaive.

Endringer i målinger av beinmineraltetthet

I studier av behandlingsnaive pasienter ble emtricitabin og tenofovirafenamid gitt med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose, assosiert med mindre reduksjoner i beinmineraltettheten (BMD) sammenlignet med E/C/F/TDF etter 144 uker med behandling, målt med dobbel-energiabsorpsjonsmetrianalyse [DXA] av hofte (gjennomsnittlig endring: -0,8 % mot -3,4 %, p < 0,001) og lumbalkolumna (gjennomsnittlig endring: -0,9 % mot -3,0 %, p < 0,001). I en separat studie ble emtricitabin og tenofovirafenamid gitt sammen med darunavir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose også assosiert med mindre reduksjoner i BMD (målt med DXA av

hofte og lumbal kolumna) etter 48 uker med behandling, sammenlignet med darunavir, kobicistat, emtricitabin og tenofoviridisoproksilfumarat.

I en studie av virologisk suppresserte voksne pasienter ble det sett forbedringer i BMD til 96 uker etter bytte til Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fra et regime med TDF, sammenlignet med minimale endringer ved opprettholdelse av regimet som inneholdt TDF målt med dobbel-energiabsorpsjonsmetrianalyse [DXA] av hofte (gjennomsnittlig endring fra baseline på 1,9 % mot -0,3 %, $p < 0,001$) og lumbalkolumna (gjennomsnittlig endring fra baseline på 2,2 % mot -0,2 %, $p < 0,001$).

I en studie av virologisk suppresserte voksne pasienter var det ingen signifikante endringer i BMD 48 uker etter bytte til Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fra et abakavir/lamivudin-regime, sammenlignet med et opprettholdt abakavir/lamivudin-regime målt med DXA-analyse av hofte (gjennomsnittlig endring fra baseline på 0,3 % mot 0,2 %, $p = 0,55$) og lumbalkolumna (gjennomsnittlig endring fra baseline på 0,1 % mot $< 0,1$ %, $p = 0,78$).

Endringer i målinger av nyrefunksjon

I studier av behandlingsnaive pasienter ble emtricitabin og tenofovir alafenamid gitt med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose gjennom 144 uker, assosiert med en lavere innvirkning på parametre for nyresikkerhet (målt etter 144 ukers behandling med eGFR_{CG} og urinprotein/kreatinin ratio og etter 96 ukers behandling med urinalbumin/kreatinin ratio) sammenlignet med E/C/F/TDF. I løpet av 144 ukers behandling var det ingen pasienter som seponerte E/C/F/TAF pga. behandlingsrelaterte nyrebivirkninger, sammenlignet med 12 pasienter som seponerte E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

I en separat studie av behandlingsnaive pasienter, ble emtricitabin og tenofovir alafenamid gitt sammen med darunavir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose, assosiert med lavere påvirkning på sikkerhetsparametrene for nyresikkerhet gjennom 48 ukers behandling sammenlignet med darunavir og kobicistat gitt sammen med emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (se også pkt. 4.4).

I en studie av virologisk suppresserte voksne pasienter var målinger av tubular proteinuri like hos pasienter som byttet til et Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-regime og pasienter som fortsatte med et abakavir/lamivudin-regime ved baseline. Ved uke 48 var median prosentendring i retinolbindende protein/kreatinin ratio i urin 4 % i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide-gruppen og 16 % hos de som fortsatte med et abakavir/lamivudin-regime; og beta-2 mikroglobulin/kreatinin ratio i urin var 4 % mot 5 %.

Pediatrisk populasjon

I studie GS-US-292-0106 ble effekten, sikkerheten og farmakokinetikken til emtricitabin og tenofovir alafenamid evaluert i en åpen studie hvor 50 hiv-1-infiserte, behandlingsnaive ungdommer fikk emtricitabin og tenofovir alafenamid (10 mg) gitt med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 15 år (12-17 år), 56 % var kvinner, 12 % var asiatiske og 88 % var svarte. Ved baseline var median plasma hiv-1 RNA 4,7 log₁₀ kopier/ml, median CD4⁺ celletall var 456 celler/mm³ (95-1110 celler/mm³), og median CD4⁺ % var 23 %. (7-45 %) Totalt hadde 22 % baseline plasma hiv-1 RNA $> 100\,000$ kopier/ml. Ved uke 48 oppnådde 92 % (46/50) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, lik responsen i studier av behandlingsnaive hiv-1-infiserte voksne. Gjennomsnittlig økning i CD4⁺ celletall fra baseline til uke 48 var 224 celler/mm³. Ingen resistensutvikling mot E/C/F/TAF ble påvist til og med uke 48.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanselegemidlet som inneholder Emtricitabine/Tenofovir alafenamide i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av hiv-1-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Emtricitabin absorberes raskt og omfattende etter oral administrering med maksimal plasmakonsentrasjon 1 til 2 timer etter dosen. Etter oral administrering av flere doser med emtricitabin til 20 hiv-1-infiserte forsøkspersoner, var (gjennomsnitt $\pm$ SD) steady state maksimal plasmakonsentrasjon av emtricitabin ($C_{\max}$) $1,8 \pm 0,7$ mikrog/ml og arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven over et 24-timers doseringsintervall (AUC), var $10,0 \pm 3,1$ mikrog•t/ml. Gjennomsnittlig steady state plasmakonsentrasjon 24 timer etter dosen, var lik eller større enn gjennomsnittlig *in vitro* IC₉₀-verdi for anti-hiv-1-aktivitet.

Den systemiske eksponeringen for emtricitabin var upåvirket når emtricitabin ble administrert sammen med mat.

Etter administrering av mat hos friske forsøkspersoner ble maksimal plasmakonsentrasjon observert ca. 1 time etter dosen for tenofoviralfenamid administrert som F/TAF (25 mg) eller E/C/F/TAF (10 mg). Gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC_{last} (gjennomsnitt $\pm$ SD) etter matinntak etter en enkeltdose med 25 mg tenofoviralfenamid administrert i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide var henholdsvis $0,21 \pm 0,13$ mikrog/ml og $0,25 \pm 0,11$ mikrog•t/ml. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC_{last} etter en enkeltdose med 10 mg tenofoviralfenamid administrert i E/C/F/TAF var henholdsvis $0,21 \pm 0,10$ mikrog/ml og $0,25 \pm 0,08$ mikrog•t/ml.

I forhold til fastende tilstand førte administreringen av tenofoviralfenamid sammen med et fettriikt måltid (~800 kcal, 50 % fett) til en reduksjon i $C_{\max}$ for tenofoviralfenamid (15–37 %) og en økning i AUC_{last} (17–77 %).

Distribusjon

In vitro proteinbinding av emtricitabin til humane plasmaproteiner var < 4 % og uavhengig av konsentrasjon i området 0,02-200 mikrog/ml. Ved maksimal plasmakonsentrasjon var gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i plasma og blod ~1,0, og gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i sæd og plasma var ~4,0.

In vitro proteinbinding av tenofovir til humane plasmaproteiner var < 0,7 % og er uavhengig av konsentrasjon i området 0,01-25 mikrog/ml. *Ex vivo* binding av tenofoviralfenamid til humane plasmaproteiner i prøver tatt under kliniske studier, var ca. 80 %.

Biotransformasjon

In vitro-studier tyder på at emtricitabin ikke er en hemmer av CYP-enzymene hos mennesker. Etter administrering av [¹⁴C]-emtricitabin ble hele dosen gjenfunnet i urin (~86 %) og feces (~14 %). Tretten prosent av dosen ble gjenfunnet i urinen som tre antatte metabolitter. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen til 3'-sulfoksiddiastereomerer (~9 % av dosen) og konjugasjon med glukuronsyre til 2'-O-glukuronid (~4 % av dosen). Ingen andre metabolitter kunne identifiseres.

Metabolisme er en viktig eliminasjonsvei for tenofoviralfenamid hos mennesker, og står for > 80 % av en oral dose. *In vitro*-studier har vist at tenofoviralfenamid metaboliseres til tenofovir (hovedmetabolitt) av katepsin A i PBMcer (inkludert lymfocytter og andre målceller for hiv) og makrofager, og av karboksylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralfenamid inne i cellene og danner tenofovir (hovedmetabolitt), som fosforileres til den aktive metabolitten tenofovirdifosfat. I kliniske studier med mennesker førte en 10 mg oral dose av tenofoviralfenamid (gitt med emtricitabin og elvitegravir og kobicistat) til konsentrasjoner av tenofovirdifosfat > 4 ganger høyere i PBMcer og > 90 % lavere konsentrasjoner av tenofovir i plasma sammenlignet med en 245 mg oral dose av tenofovirdisoprosil (som fumarat) (gitt med emtricitabin og elvitegravir og kobicistat).

In vitro metaboliseres ikke tenofoviralfenamid av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseres minimalt av CYP3A4. Ved samtidig administrering med den moderate CYP3A-induktoren efavirenz ble ikke eksponeringen for tenofoviralfenamid signifikant påvirket. Etter administrering av tenofoviralfenamid viste [¹⁴C]-radioaktivitet i plasma en tidsavhengig profil med tenofoviralfenamid som den dominerende substansen de første par timene og urinsyre i den resterende perioden.

Eliminasjon

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

Utskillelse via nyrene av intakt tenofoviralfenamid er en mindre viktig eliminasjonsvei med < 1 % av dosen som elimineres i urin. Tenofoviralfenamid elimineres hovedsakelig etter metabolisme til tenofovir. Tenofoviralfenamid og tenofovir har en median plasmahalveringstid på henholdsvis 0,51 og 32,37 timer. Tenofovir elimineres renalt ved både glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekresjon.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Alder, kjønn og etnisk tilhørighet

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller på grunn av alder, kjønn eller etnisk tilhørighet er identifisert for emtricitabin eller tenofoviralfenamid.

Pediatrik populasjon

Eksponeringen for emtricitabin og tenofoviralfenamid (gitt med elvitegravir og kobicistat) oppnådd hos 24 pediatrike pasienter i alderen 12 til < 18 år, som fikk emtricitabin og tenofoviralfenamid gitt gitt med elvitegravir og kobicistat i studie GS-US-292-0106, var lik eksponeringen som ble oppnådd hos behandlingsnaive voksne (tabell 7).

Tabell 7: Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofoviralfenamid hos antiretorviralbehandlingsnaive ungdommer og voksne

	Ungdommer			Voksne		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•t/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	Ikke relevant	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	Ikke relevant	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

Data presenteres som gjennomsnitt (% CV).

^a n = 24 ungdommer (GS-US-292-0106); n = 19 voksne (GS-US-292-0102)

^b n = 23 ungdommer (GS-US-292-0106, populasjons PK-analyse)

^c n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) voksne (GS-US-292-0111 og GS-US-292-0104, populasjons PK-analyse)

Nedsatt nyrefunksjon

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til tenofoviralfenamid eller tenofovir mellom friske forsøkspersoner og pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet CrCl ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min) i en fase 1-studie av tenofoviralfenamid. I en separat fase 1-studie av kun emtricitabin var gjennomsnittlig systemisk eksponering for emtricitabin høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet CrCl < 30 ml/min) (33,7 mikrog•t/ml) enn hos personer med normal nyrefunksjon (11,8 mikrog•t/ml). Sikkerheten til emtricitabin og tenofoviralfenamid har

ikke blitt fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet CrCl $\geq$ 15 ml/min og $<$ 30 ml/min).

Eksposeringer av emtricitabin og tenofovir hos 12 pasienter med terminal nyresykdom (beregnet CrCl $<$ 15 ml/min) i kronisk hemodialyse som fikk emtricitabin og tenofoviralafenamid i kombinasjon med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (E/C/F/TAF) i studien GS-US-292-1825 var signifikant høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til tenofoviralafenamid hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse sammenlignet med de med normal nyrefunksjon. Det ble ikke avdekket nye sikkerhetsproblemer hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse som fikk emtricitabin og tenofoviralafenamid i kombinasjon med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (se pkt. 4.8).

Det finnes ingen farmakokinetikkdata for emtricitabin eller tenofoviralafenamid hos pasienter med terminal nyresykdom (beregnet CrCl $<$ 15 ml/min) som ikke var i kronisk hemodialyse. Sikkerheten til emtricitabin og tenofoviralafenamid har ikke blitt fastslått hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til emtricitabin er ikke studert hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon. Emtricitabin blir ikke signifikant metabolisert av leverenzymene, så en innvirkning av nedsatt leverfunksjon bør være begrenset.

Klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til tenofoviralafenamid eller dets metabolitt tenofovir ble ikke observert hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Samlet plasmakonsentrasjon av tenofoviralafenamid og tenofovir var lavere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon enn hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Korrigert for proteinbinding, er plasmakonsentrasjonene av ubundet (fritt) tenofoviralafenamid ved alvorlig nedsatt og normal leverfunksjon de samme.

Samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon

Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofoviralafenamid er ikke fullstendig evaluert hos pasienter som samtidig er infisert med HBV og/eller HCV.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksitet. Emtricitabin har vist lav karsinogenitet hos mus og rotter.

Prekliniske studier av tenofoviralafenamid hos rotter og hunder viste at bein og nyrer var de primære målorganene for toksisitet. Beintoksitet ble sett som redusert BMD hos rotter og hunder ved tenofovireksponeringer minst fire ganger høyere enn det som var forventet etter eksponering for Emtricitabine/Tenofovir alafenamide. En minimal infiltrering av histiocyter var tilstede i øyet hos hunder ved eksponering for tenofoviralafenamid og tenofovir henholdsvis ca. 4 og 17 ganger høyere enn det som var forventet etter administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide.

Tenofoviralafenamid var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksiske analyser.

Ettersom det var en lavere tenofovireksponering hos rotter og mus etter administrering av tenofoviralafenamid sammenlignet med tenofovirdisoproksilfumarat, ble det utført studier av karsinogenitet og en peri-postnatal studie hos rotter kun med tenofovirdisoproksilfumarat. Ingen spesiell fare for mennesker ble funnet i konvensjonelle studier av karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet. Studier av reproduksjonstoksitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofovirdisoproksilfumarat reduserte imidlertid overlevelsesindeks og vekt til avkom i en peri-postnatal toksisitetsstudie ved doser som var maternalt toksiske.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Poly(vinylalkohol) delvis hydrolysert
Titanidioksid (E171)
Makrogol
Talkum
Svart jernoksid (E172)

200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Poly(vinylalkohol) delvis hydrolysert
Titanidioksid (E171)
Makrogol
Talkum
Indigokarmin aluminiumlake (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blistere

2 år

HDPE-boks

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blistere

Oppbevares ved høyst 30 °C.

HDPE-boks

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

Boks av høydensitetspolyetylen (HDPE) med hvit, ugjennomsiktig barnesikret lukking av polypropylen (PP), med et tørkemiddel, som inneholder 30 og 90 filmdrasjerte tabletter.

200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Blister (OPA/aluminium/PE/tørkemiddel/HDPE-aluminium/PE) som inneholder 30 og 90 filmdrasjerte tabletter.

Perforert endoseblister (OPA/aluminium/PE/tørkemiddel/HDPE-aluminium/PE) som inneholder 30 x 1 og 90 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Boks av høydensitetspolyetylen (HDPE) med hvit, ugjennomsiktig barnesikret lukking av polypropylen (PP), med et tørkemiddel, som inneholder 30 og 90 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/25/1952/003

EU/1/25/1952/004

EU/1/25/1952/005

EU/1/25/1952/006

EU/1/25/1952/007

EU/1/25/1952/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 juli 2025

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

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 tilvirkere ansvarlig for batch release

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., 2900 Komárom,
Ungarn

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

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 legemiddelovervåkning 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 (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
emtricitabin/tenofoviralafenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralafenamidmonofumarat
tilsvarende 10 mg tenofoviralafenamid.

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

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral 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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
emtricitabin/tenofoviralafenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralafenamidmonofumarat
tilsvarende 10 mg tenofoviralafenamid.

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

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral 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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG TIL BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
emtricitabin/tenofoviralafenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralafenamidmonofumarat
tilsvarende 25 mg tenofoviralafenamid

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

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

30 x 1 filmdrasjerte tabletter

90 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral 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 ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

INSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
emtricitabin/tenofoviralafenamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Endoseblister: Oral bruk

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
emtricitabin/tenofoviralafenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralafenamidmonofumarat
tilsvarende 25 mg tenofoviralafenamid.

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

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral 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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
emtricitabin/tenofoviralfafenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralfafenamidmonofumarat
tilsvarende 25 mg tenofoviralfafenamid.

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

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral 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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
emtricitabin/tenofoviralafenamid

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

1. Hva Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris er og hva det brukes mot

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris inneholder to virkestoffer:

- **emtricitabin**, en type antiretroviralt legemiddel kjent som nukleosid revers transkriptasehemmer (NRTI)
- **tenofoviralafenamid**, en type antiretroviralt legemiddel kjent som nukleotid revers transkriptasehemmer (NtRTI)

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris blokkerer virkningen av enzymet revers transkriptase, som er nødvendig for at viruset skal kunne formere seg. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris reduserer derfor mengden av hiv i kroppen din.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris i kombinasjon med andre legemidler er til **behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv-1)** hos voksne og ungdom 12 år eller eldre, som veier minst 35 kg.

2. Hva du må vite før du bruker Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Bruk ikke Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

- **dersom du er allergisk overfor emtricitabin, tenofoviralafenamid** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).

Advarsler og forsiktighetsregler

Du må følges opp av legen din mens du tar Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Dette legemidlet er ikke en kur mot hiv-infeksjon. Mens du tar Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris kan du fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.

Snakk med lege før du bruker Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris:

- **Dersom du har leverproblemer eller tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med 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-infeksjon, vil legen din vurdere nøye hvilket behandlingsregime som er det beste for deg.

Hvis du har hepatitt B-infeksjon kan leverproblemene bli verre etter at du slutter å ta Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Ikke slutt å ta Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris uten å snakke med legen din; se avsnitt 3, *Ikke avbryt behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris*.

- Det kan hende legen din velger å ikke forskrive Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris til deg hvis viruset har en viss motstandsmutasjon, da Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris kanskje ikke kan redusere mengden hiv i kroppen din like effektivt.
- **Dersom du har hatt nyresykdom, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene.** Før du starter behandlingen og under behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, kan legen bestille blodprøver for å overvåke funksjonen til nyrene dine.

Mens du bruker Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Når du begynner å bruke Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, må du se etter:

- **tegn på betennelse eller infeksjon**
- **leddsmerter, stive ledd eller skjelettproblemer**

→ **Dersom du legger merke til noen av disse symptomene, må du snakke med legen din omgående.** Se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*, for mer informasjon.

Det er en mulighet for at du kan oppleve nyreproblemer når du tar Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris over en lang periode (se *Advarsler og forsiktighetsregler*).

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn som er 11 år eller yngre, eller som veier mindre enn 35 kg. Bruk av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hos barn som er 11 år eller yngre, er ennå ikke studert.

Andre legemidler og Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris kan innvirke på andre legemidler. Som en følge av dette kan mengden av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris eller andre legemidler i blodet ditt forandres. Dette kan hindre medisinene dine fra å virke skikkelig, eller kan gjøre bivirkninger verre. I noen tilfeller kan det være nødvendig at legen justerer dosen din eller kontrollerer blodnivåene dine.

Legemidler som brukes til å behandle hepatitt B-infeksjon:

Du skal ikke ta Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sammen med legemidler som inneholder:

- **tenofovir alafenamid**
- **tenofovir disoproksil**
- **lamivudin**
- **adefovirdipivoksil**

→ **Snakk med legen din** hvis du tar noen av disse legemidlene.

Andre typer legemidler:

Snakk med legen din hvis du bruker:

- **antibiotika**, brukt til å behandle bakterielle infeksjoner inkludert tuberkulose, som inneholder:
 - rifabutin, rifampicin og rifapentin
- **antivirale midler, brukt til å behandle hiv**:
 - emtricitabin og tipranavir
- **antikonvulsiva**, brukt til å behandle epilepsi, som:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital og fenytoin
- **urtemidler**, brukt til å behandle depresjon og angst, som inneholder:
 - johannesurt (*Hypericum perforatum*)

→ **Informér legen din hvis du bruker noen av disse eller andre legemidler.** Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte legen din.

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.
- Snakk med legen øyeblikkelig dersom du blir gravid, og spør om mulige fordeler og risikoer med antiretroviral behandling for deg og barnet ditt.

Hvis du har tatt Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 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 alafenamide Viatris. Dette skyldes at ett av virkestoffene i dette legemidlet utskilles i morsmelk hos mennesker.

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 alafenamide Viatris kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel når du bruker Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, må du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

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

Den anbefalte dosen er:

Voksne: én tablett hver dag, med eller uten mat

Ungdom fra 12 år og oppover, som veier minst 35 kg: én tablett hver dag, med eller uten mat

På grunn av den bitre smaken anbefales det at tablettene ikke tygges eller knuses.

Hvis du synes det er vanskelig å svelge tablettene hel, kan du dele den i to. Ta begge halvdelene etter hverandre for å få full dose. Du må ikke ta vare på den delte tablettene.

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 går til dialyse, tar du den daglige Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-dosen etter fullført dialyse.

Dersom du tar for mye av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Dersom du tar mer enn den anbefalte dosen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, kan du ha større risiko for bivirkninger av dette legemidlet (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).

Kontakt legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart for råd. Ta med deg boksen med tablettene, slik at du kan vise hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Om du går glipp av en dose:

- **Dersom du oppdager det innen 18 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, må du ta tablettene så raskt som mulig. Ta så neste dose som vanlig.
- **Dersom du oppdager det mer enn 18 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, må du ikke ta den glemte dosen. Vent, og ta så neste dose til vanlig tid.

Hvis du kaster opp innen 1 time etter at du har tatt Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, tar du en ny tablett.

Ikke avbryt behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Ikke avbryt behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris uten å snakke med legen din. Avbrutt behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris kan virke sterkt inn på hvor bra en senere behandling virker. Hvis behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris avbrytes, uansett grunn, må du snakke med lege før du begynner å ta Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris-tabletter igjen.

Når lageret ditt av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris begynner å bli lite, må du skaffe mer fra lege eller apotek. Dette er svært viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis man avbryter behandlingen, selv i bare noen dager. Sykdommen kan da bli vanskeligere å behandle.

Hvis du har både hiv-infeksjon og hepatitt B, er det veldig viktig at du ikke slutter å ta Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 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 kan det å avslutte behandlingen føre til en forverring av hepatitt, som kan være livstruende.

→ **Snakk med 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: informer lege omgående

- **Alle tegn på betennelse eller infeksjon.** Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon (AIDS) og som har hatt opportunistiske infeksjoner tidligere (infeksjoner som forekommer hos personer med et svakt immunsystem) kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at antiretroviral behandling er påbegynt. Man tror at disse symptomene skyldes en forbedring av kroppens immunrespons, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært til stede uten klare symptomer.
- **Autoimmune forstyrrelser** (immunsystemet angriper friskt kroppsvev) kan også forekomme etter at du begynner å ta legemidler mot hiv-infeksjon. Autoimmune forstyrrelser kan forekomme flere måneder etter at behandlingen har startet. Vær oppmerksom på symptomer på infeksjon eller andre symptomer som:
 - muskelsvakhet
 - svakhet som begynner i hender og føtter og som deretter sprer seg mot overkroppen
 - hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

Dersom du merker bivirkningene som er beskrevet over, snakk med legen din omgående.

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- unormale drømmer
- hodepine
- svimmelhet
- diaré
- oppkast
- magesmerter
- tarmgass (*flatulens*)
- hudutslett
- tretthet (*fatigue*)

Mindre vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- lavt antall røde blodlegemer (*anemi*)
- fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider (*dyspepsi*)
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- elveblest (*urtikaria*)
- leddsmerter (*artralgia*)

→ **Snakk med lege dersom noen av bivirkningene blir alvorlige**

Andre mulige bivirkninger som kan forekomme ved hiv-behandling

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- **Skjelettproblemer.** Noen pasienter som tar antiretrovirale kombinasjonslegemidler som Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis, kan utvikle en bensykdom kalt *osteonekrose*

(benvevet dør som en følge av manglende blodforsyning til skjelettet). Bruk av denne typen legemiddel over lang tid, bruk av kortikosteroider, inntak av alkohol, et svært svakt immunsystem og overvekt kan være noen av risikofaktorene for å utvikle denne sykdommen.

Tegn på osteonekrose er:

- stive ledd
- leddsmarter (spesielt i hofter, knær og skuldre)
- bevegelsesbesvær

→ **Dersom du merker noen av disse symptomene, må du informere legen din.**

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-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

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 alafenamide Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Blistere: Oppbevares ved høyst 30 °C.

Bokser: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

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 alafenamide Viatris

Virkestoffer er emtricitabin og tenofovir alafenamid.

Hver Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris filmdrasjert tablett inneholder 200 mg emtricitabin og tenofovir alafenamidmonofumarat tilsvarende 10 mg tenofovir alafenamid eller 200 mg emtricitabin og tenofovir alafenamidmonofumarat tilsvarende 25 mg tenofovir alafenamid.

Andre innholdsstoffer er

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmdrasjering:

Poly(vinylalkohol) delvis hydrolysert, titandioksid (E171), svart jernoksid (E172) (kun 200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter), makrogol, talkum, indigokarmin aluminiumlake (E132) (kun 200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter).

Hvordan Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Emtricitabin/Tenofovir alafenamid Viatris 200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er grå, filmdrasjerte, rektangulære, bikonvekse med skråkant med målene ca. 15 mm x 7 mm, preget med "ET 1" på den ene siden av tabletten og "V" på den andre siden.

Emtricitabin/Tenofovir alafenamid Viatris 200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er blå, filmdrasjerte, rektangulære, bikonvekse med skråkant med målene ca. 15 mm x 7 mm, preget med "ET 2" på den ene siden av tabletten og "V" på den andre siden.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris leveres i bokser med 30 og 90 filmdrasjerte tabletter (med tørkemiddel av silikagel som skal oppbevares i boksen for å beskytte tablettene). Tørkemidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartonger som inneholder 1 boks med 30 og 90 filmdrasjerte tabletter.

200 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter finnes også i kartonger som inneholder blistere med 30 og 90 filmdrasjerte tabletter og perforerte endoseblistere med 30 x 1 og 90 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Tilvirker:

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom,
Ungarn

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Irland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{måned ÅÅÅÅ}>

Andre informasjonskilder

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