

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 216 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Blå, kapselformet filmdrasjert tablett med målene ca. 19 mm x 9 mm, med "H" stemplet på den ene siden og "E29" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av HIV-infeksjon:

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

Pre-eksposisjonell profylakse (PrEP):

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av HIV-infeksjon.

Dosering

Behandling eller forebygging av HIV hos voksne: Én tablett én gang per dag.

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre:

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon:

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

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

Tabell 1: Doseanbefalinger for personer med nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon:

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

Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

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

druejuice og tas omgående.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz til pre-eksposisjonell profylakse hos personer med ukjent eller positiv HIV-1-status.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Overføring av HIV:

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist seg å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes.

Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Pasienter med HIV-1-stammer med mutasjoner

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

Samlet strategi for å forhindre HIV-1-infeksjon

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

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

Risiko for resistens med uoppdaget HIV-1-infeksjon:

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

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

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

Viktigheten av overholdelse:

HIV-1-infiserte personer må rådes til å være nøye med å overholde den anbefalte doseringsplanen for Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz. Det er en sterk sammenheng mellom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz effektivitet i å redusere risikoen for å bli smittet av HIV-1 og overholdelse, som demonstrert ved målbare legemiddelnivåer i blod.

Pasienter med hepatitt B- eller C-virusinfeksjon

HIV-1-infiserte pasienter med kronisk hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon som får antiretroviral behandling, har økt risiko for alvorlige og potensielt dødelige, hepatiske bivirkninger.

Legene må følge gjeldende retningslinjer for behandling av HIV for håndtering av HIV-infeksjon hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B-virus (HBV) eller hepatitt C-virus (HCV).

Sikkerhet og effekt av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) hos pasienter med HBV- eller HCV-infeksjon er ikke fastslått.

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

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

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

Leversykdommer

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

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

Effekter på nyrene

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

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

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

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

Se også under Samtidig administrering av andre legemidler nedenfor.

HIV-1-infiserte pasienter:

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

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

Det anbefales ikke å bruke emtricitabin og tenofovir hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos pasienter som trenger hemodialyse, fordi de nødvendige dosereduksjonene ikke kan oppnås med kombinasjonstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP):

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

Beneffekter

Benmisdannelser (som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) kan være forbundet med proksimal renal tubulopati (se pkt. 4.8). Hvis benmisdannelser mistenkes, bør en egnet undersøkelse gjennomføres.

HIV-1-infeksjon:

I en 144-ukers kontrollert klinisk studie, som sammenlignet tenofovirdisoproksil med stavudin i kombinasjon med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive pasienter, ble det observert små reduksjoner i benmineraltettheten (BMD) i hofte og ryggrad hos begge behandlingsgruppene.

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

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos

pasienter som ble behandlet med tenofoviridisoproksil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer. Alternative behandlingsregimer bør vurderes for pasienter med osteoporose som har høy risiko for frakturer.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz som PrEP:

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

Vekt og metabolske parametre

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 overvåking 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 er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumonier.

Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Oppportunistiske infeksjoner

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

Osteonekrose

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

Samtidig administrasjon av andre legemidler

Bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler (se pkt. 4.5). Hvis det ikke er mulig å unngå samtidig bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz og nyretoksiske midler, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig.

Tilfeller av akutt nyresvikt etter start av en høy dose eller flere ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har blitt rapportert hos HIV-1-infiserte pasienter behandlet med tenofovirdisoproksil og med risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunksjonen overvåkes tilstrekkelig.

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

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

Bruk med ledipasvir og sofosbuvir:

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

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

Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin:

Samtidig administrasjon er ikke anbefalt fordi det fører til en 40 – 60 % økning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.5). Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig.

Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4-celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktivt) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisoproksilbehandling har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner.

Trippelnukleosidterapi

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

nukleosidanalogue.

Eldre

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

Hjelpestoffer

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (*Lapp lactase deficiency*) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør derfor ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Farmakokinetikken ved steady-state for emtricitabin og tenofovir var uforandret ved administrering av emtricitabin og tenofoviridisoprosil samtidig mot dosering av hvert legemiddel alene.

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

Samtidig bruk er ikke anbefalt

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder emtricitabin, tenofoviridisoprosil, tenofoviralfenamid eller andre cytidinanaloger, for eksempel lamivudin (se pkt. 4.4).

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

Didanosin:

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

Legemidler som elimineres via nyrene:

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

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

Andre interaksjoner

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

Tabell 2: Interaksjoner mellom emtricitabin/tenofovirdisoproksil eller dets enkelte komponent(er) og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil Sandoz (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
ANTI-INFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
Proteasehemmere		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 til ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 til ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 til ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproksil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproksil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 til ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 til ↑ 66)	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

NRTIs		
Didanosin/Tenofovirdisoproksil	Samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og didanosin fører til en 40 - 60 % økning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4-celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktivt) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisoproksil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner for behandling av HIV-1-infeksjon.	Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Lamivudin/Tenofovirdisoproksil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8% til ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 til ↓ 12) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 til ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 til ↑ 108) C _{min} : IB	Lamivudin og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz skal ikke administreres samtidig (se pkt. 4.4).
Efavirenz/Tenofovirdisoproksil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 til ↑ 2) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 til ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 til ↑ 22) C _{min} : IB	Ingen dosejustering av efavirenz er nødvendig.
ANTI-INFJEKTIVA		
Antivirale midler mot hepatitt B-virus (HBV)		
Adefovirdipivoksil/ Tenofovirdisoproksil	Adefovirdipivoksil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 til ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 til ↓ 0) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 til ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 til ↑ 6) C _{min} : IB	Adefovirdipivoksil og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz skal ikke administreres samtidig (se pkt. 4.4).

Antivirale midler mot hepatitt C-virus (HCV)		
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 til ↑ 121) C_{max}: ↑ 68 % (↑ 54 til ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 til ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 34 til ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45 til ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27 til ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37 til ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38 til ↑ 57)</p>	<p>Økt plasmakonsentrasjon av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan muligens øke bivirkninger relatert til tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer.</p> <p>Sikkerheten av tenofoviridisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p>

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 til ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 til ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 til ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 til ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 til ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 til ↑ 70)</p>	<p>Økt plasmakonsentrasjon av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan muligens øke bivirkninger relatert til tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer.</p> <p>Sikkerheten av tenofoviridisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).</p>
---	---	--

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoprosil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 til ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 til ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 til ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 til ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 til ↑ 197)</p>	<p>Ingen dosejustering er anbefalt.</p> <p>Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviridisoprosil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 til ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 % (↑ 74 til ↑ 110)</p>	<p>Ingen dosejustering er anbefalt.</p> <p>Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).</p>

Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 til ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 til ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 to ↑ 45) C _{min} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Ribavirin/Tenofoviridisoproksil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 til ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11 til ↑ 1) C _{min} : IB	Ingen dosejustering av ribavirin er nødvendig.
Antivirale midler mot herpes		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 til ↑ 11) C _{min} : IB Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 til ↑ 1) C _{min} : IB	Ingen dosejustering av famciklovir er nødvendig.
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin/Tenofoviridisoproksil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 til ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 til ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 til ↓ 9)	Ingen dosejustering er nødvendig.
ORALE PREVENSMIDLER		
Norgestimat/Etinyløstradiol/ Tenofoviridisoproksil	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 til ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 til ↑ 24) C _{min} : IB Etinyløstradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 til ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 til ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 til ↑ 6)	Ingen dosejustering av norgestimat/etinyløstradiol er nødvendig.

IMMUNSUPPRESSIVA		
Takrolimus/Tenofovirdisoproksil/ Emtricitabin	<p>Takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 til ↑ 11) C_{max}: ↑ 3 % (↓ 3 til ↑ 9) C_{min}: IB</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 til ↓ 1) C_{max}: ↓ 11 % (↓ 17 til ↓ 5) C_{min}: IB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 til ↑ 13) C_{max}: ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 27) C_{min}: IB</p>	Ingen dosejustering av takrolimus er nødvendig.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon/Tenofovirdisoproksil	<p>Metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 til ↑ 13) C_{max}: ↑ 5 % (↓ 3 til ↑ 14) C_{min}: IB</p>	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig.

^{IB} = ikke beregnet

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

² Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300 - 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med emtricitabin og tenofovirdisoproksil. Studier på dyr med emtricitabin og tenofovirdisoproksil indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Hvis nødvendig kan bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz under graviditet derfor vurderes.

Amming

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

Som en generell regel, anbefales det at HIV-infiserte kvinner ikke ammer spedbarna sine under noen omstendigheter, for å unngå å overføre HIV-smitten til spedbarna.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at det er rapportert om svimmelhet under behandling med både emtricitabin og tenofoviridisoprosil.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

HIV-1-infeksjon:

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

Pre-eksposisjonell profylakse:

Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger ved emtricitabin og tenofoviridisoprosil etter to randomiserte placebokontrollerte studier (iPrEx, Partners-PrEP) der 2830 ikke-HIV-1-infiserte voksne mottok emtricitabin og tenofoviridisoprosil én gang daglig som pre-eksposisjonell profylakse. Pasienter ble gjennomsnittlig fulgt opp i henholdsvis 71 og 87 uker. Den hyppigst rapporterte bivirkningen i emtricitabin og tenofoviridisoprosil-gruppen i iPrEx-studien var hodepine (1 %).

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Bivirkningene med antatt, eller mulig sammenheng med virkestoffene i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring for HIV-1-infiserte pasienter er beskrevet i tabell 3 nedenfor etter systemorganklasse og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Tabell 3: Oppsummering i tabellform av bivirkninger forbundet med de enkelte virkestoffene i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz basert på erfaring fra kliniske studier og etter markedsføring

Frekvens	Emtricitabin	Tenofoviridisoprosil
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>		
Vanlige:	nøytropeni	
Mindre vanlige:	anemi ²	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>		
Vanlige:	allergisk reaksjon	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>		
Svært vanlige:		hypofosfatemi ¹
Vanlige:	hyperglykemi, hypertriglyseridemi	
Mindre vanlige:		hypokalemi ¹
Sjeldne:		laktacidose
<i>Psykiatriske lidelser:</i>		
Vanlige:	søvnløshet, unormale drømmer	
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>		
Svært vanlige:	hodepine	svimmelhet
Vanlige:	svimmelhet	hodepine

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproksil
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>		
Svært vanlige:	diaré, kvalme	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige:	forhøyet amylase inkludert forhøyet pankreatisk amylase, forhøyet serumlipase, oppkast, abdominale smerter, dyspepsi	abdominale smerter, abdominal distensjon, flatulens
Mindre vanlige:		pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>		
Vanlige:	økt serumaspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller økt serumalaninaminotransferase (ALAT), hyperbilirubinemi	forhøyede transaminaser
Sjeldne:		leversteatose, hepatitt
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>		
Svært vanlige:		utslett
Vanlige:	vesikulobulløse utslett, pustuløst utslett, makulopapulært utslett, utslett, pruritus, urticaria, misfarget hud (økt pigmentering) ²	
Mindre vanlige:	angioødem ³	
Sjeldne:		angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>		
Svært vanlige:	forhøyet kreatinkinase	
Mindre vanlige:		rabdomyolyse ¹ , muskelsvakhet ¹
Sjeldne:		osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) ^{1,3} , myopati ¹
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>		
Mindre vanlige:		økt kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati inkludert Fanconis syndrom
Sjeldne:		nyresvikt (akutt og kronisk), akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ³ , nefrogen diabetes insipidus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>		
Svært vanlige:		asteni
Vanlige:	smerter, asteni	

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

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

³ Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring, men ikke sett i randomiserte kontrollerte kliniske studier hos voksne, eller i pediatriske kliniske HIV-studier for emtricitabin, eller i randomiserte kliniske studier eller i det utvidete tilgangsprogrammet for tenofovirdisoproksil.

Frekvenskategorien ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for emtricitabin i randomiserte kontrollerte kliniske studier (n = 1563) eller tenofovirdisoproksil i randomiserte

kontrollerte kliniske studier og det utvidete tilgangsprogrammet (n = 7319).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon:

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

Interaksjon med didanosin:

Samtidig administrasjon av tenofoviridisoprosil og didanosin anbefales ikke da det fører til en 40 - 60 % økning i systemisk eksponering for didanosin, hvilket kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.5). Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig.

Metabolske parametre:

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

Immunreaktiveringssyndrom:

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

Osteonekrose:

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

Pediatrik populasjon

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz anbefales ikke hos denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Andre spesielle populasjoner

Personer med nedsatt nyrefunksjon:

Ettersom tenofoviridisoprosil kan føre til renal toksisitet, anbefales nøye overvåking av nyrefunksjonen hos personer med nedsatt nyrefunksjon som behandles med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Pasienter som samtidig er infisert med HIV og HBV eller HCV:

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

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling:

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke

forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; antivirale midler til behandling av HIV-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05A R03

Virkningsmekanisme

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

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

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

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

Resistens

In vitro:

Det er sett resistens *in vitro* og hos noen HIV-1-infiserte pasienter på grunn av utvikling av M184V/I-mutasjon med emtricitabin eller K65R-mutasjon med tenofovir.

Emtricitabinresistente virus med M184V/I-mutasjon var kryssresistent mot lamivudin, men beholdt sensitiviteten for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-mutasjonen kan også selekteres av abakavir eller didanosin og forårsaker redusert følsomhet for disse midlene pluss lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofoviridisoproksil bør unngås hos antiretroviralt behandlede pasienter med HIV-1-stammer med K65R-mutasjoner. I tillegg har en K70E-substitusjon i HIV-1 revers transkriptase blitt selektert av tenofovir og fører til lavt nivå med redusert følsomhet for abakavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir.

Pasienter med HIV-1 som uttrykker tre eller flere tymidin-analog-assosierte mutasjoner (TAM), som omfattet enten M41L- eller L210W-mutasjoner i revers transkriptase, viste redusert følsomhet for

tenofoviridisoprosil.

In vivo – behandling av HIV-1:

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

Fra uke 144:

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

In vivo – pre-eksposisjonell profylakse:

Plasmaprøver fra to kliniske studier av ikke-HIV-1-infiserte forsøkspersoner (iPrEX og Partners PrEP), ble analysert for fire HIV-1-varianter som uttrykker aminosyresubstitusjoner (dvs. K65R, K70E, M184V og M184I) som potensielt gir resistens mot tenofovir eller emtricitabin.

I iPrEX-studien ble det ikke påvist noen HIV-1-varianter som uttrykte K65R, K70E, M184V eller M184I på tidspunktet for serokonversjon blant forsøkspersonene som ble infisert med HIV-1 etter inklusjon i studien. Hos 3 av 10 forsøkspersoner som hadde akutt HIV-infeksjon ved inklusjon i studien, ble det påvist M184I- og M184V-mutasjoner i HIV hos 2 av 2 forsøkspersoner i emtricitabin/tenofoviridisoprosilgruppen og hos 1 av 8 forsøkspersoner i placebogruppen.

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av HIV-1-infeksjon:

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

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

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

	GS-01-934 Behandling i 48 uker		GS-01-934 Behandling i 144 uker	
	Emtricitabin+ Tenofoviridisoprosil+ Efavirenz	Lamivudin+ Zidovudin+Efavirenz	Emtricitabin+ Tenofoviridisoprosil+ Efavirenz*	Lamivudin+ Zidovudin+Efavirenz
HIV-1 RNA < 400 kopier/ml (TLOVR)	84 % (206 / 244)	73 % (177 / 243)	71 % (161 / 227)	58 % (133 / 229)
p-verdi	0,002**		0,004**	
% endring (95 % KI)	11 % (4 % til 19 %)		13 % (4 % til 22 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopier/ml (TLOVR)	80 % (194 / 244)	70 % (171 / 243)	64 % (146 / 227)	56 % (130 / 231)
p-verdi	0,021**		0,082**	
% endring (95 % KI)	9 % (2 % til 17 %)		8 % (-1 % til 17 %)	
Gj.sn. endring i CD4-celleantall fra utgangsverdi (celler/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-verdi	0,002 ^a		0,089 ^a	
Endring (95 % KI)	32 (9 til 55)		41 (4 til 79)	

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

** p-verdi basert på the Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifisert etter utgangsverdi for CD4-celleantall
TLOVR=Time to Loss of Virologic Response (tiden innen tap av virologisk respons)

^a Van Elteren Test

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

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

Pre-eksposisjonell profylakse:

iPrEx-studien (CO-US-104-0288) evaluerte emtricitabin/tenofovirdisoprosil eller placebo hos 2499 ikke-HIV-infiserte menn (eller transkjønnede kvinner), som har sex med menn eller som ble ansett for å ha høy risiko for HIV-infeksjon. Forsøkspersoner ble fulgt i 4237 personår.

Baselinekarakteristika er oppsummert i tabell 5.

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

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabin/Teno- foviridisoprosil (n = 1251)
Alder (år), median (standardavvik, SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Etnisitet, N (%)		
Svart/afroamerikansk	97 (8)	117 (9)
Hvit	208 (17)	223 (18)
Blandet/annen	878 (70)	849 (68)
Asiatisk	65 (5)	62 (5)
Spansk/latinamerikansk, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksuelle risikofaktorer ved screening		
Antall partnere de foregående 12 ukene, gjennomsnitt (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI foregående 12 uker, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI med HIV+-partner (eller ukjent status) foregående 6 mnd., N (%)	1009 (81)	992 (79)
Involvert i transaksjonell seks foregående 6 mnd., N (%)	510 (41)	517 (41)
Kjent HIV+-partner foregående 6 mnd, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfilis-seroreaktivitet, N (%)	162 / 1239 (13)	164 / 1240 (13)
Serumherpessimpleksvirus type 2-infeksjon, N (%)	430 / 1243 (35)	458 / 1241 (37)
Urinleukocyttesterasepositiv, N (%)	22 (2)	23 (2)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Den kliniske studien Partners PrEP (CO-US-104-0380) evaluerte emtricitabin/tenofoviridisoprosil,

tenofovir-disoproksil 245 mg eller placebo hos 4758 ikke-HIV-infiserte forsøkspersoner fra Kenya eller Uganda, i heteroseksuelle forhold med HIV-infisert partner. Forsøkspersonene ble fulgt i 7830 personår. Baselinekarakteristika er oppsummert i tabell 8.

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

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

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

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

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

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

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

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

^a «Kasus» = HIV-serokonversjoner; «Kohort» = 100 tilfeldig utvalgte forsøkspersoner fra hver av gruppene for tenofovir-disoproksil 245 mg og emtricitabin/tenofovir-disoproksil. Bare kasus- og kohort-prøver fra forsøkspersoner

randomisert til enten tenofoviridisoprosil 245 mg eller emtricitabin/tenofoviridisoprosil ble evaluert for påviselige plasmanivåer av tenofovir.

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av emtricitabin/tenofoviridisoprosil hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med emtricitabin og tenofoviridisoprosil i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av HIV-1-infeksjon og pre-eksposisjonell profylakse (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

Eldre

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

Kjønn

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

Etnisk tilhørighet

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

Pediatrik populasjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelige for emtricitabin og tenofovir etter samtidig administrasjon av separate preparater eller som emtricitabin/tenofovirdisoproksil hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. De farmakokinetiske parameterne til emtricitabin eller tenofovir alene ble i hovedsak fastsatt etter administrasjon av enkeltdoser av emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproksil 245 mg til ikke-HIV-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon. Graden av nedsatt nyrefunksjon ble definert i henhold til utgangsverdi av kreatininclearance (CrCl) (normal nyrefunksjon når CrCl > 80 ml/min; mild nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 50 - 79 ml/min; moderat nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 30 - 49 ml/min og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 10 - 29 ml/min).

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

Det økte doseringsintervallet for emtricitabin/tenofovirdisoproksil hos HIV-1-infiserte pasienter med nedsatt nyrefunksjon, forventes å gi høyere peak-plasmakonsentrasjoner og lavere C_{\min} -nivåer sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Hos forsøkspersoner med nyresykdom i siste stadium (*End Stage Renal Disease*, ESRD) som trenger

hemodialyse, økte konsentrasjonen mellom dialyser betydelig i løpet av 72 timer til 53 (19 %) mikrog•h/ml for emtricitabin og i løpet av 48 timer til 42 857 (29 %) nanog•h/ml for tenofovir.

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Emtricitabin:

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

Tenofovirdisoproksil:

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

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

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

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

Kombinasjon av emtricitabin og tenofoviridisoproksil:

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
KrySSkarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Maisstivelse, pregelatinisert
Laktosemonohydrat

Tablettdrasjering

Hypromellose
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E 171)
Triacetin
Indigokarminaluminiumlakk (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter åpning av flasken: 30 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Flaske:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Blister:

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA-Alu-PVC / Aluminium blister

Pakningsstørrelser:

10, 30, 60 og 90 filmdrasjerte tabletter.

Hvit ugjennomsiktig HDPE flaske med et hvitt ugjennomsiktig barnesikret lokk av polypropylen.
Flasken inneholder tørkemiddel av silikagel.

Pakningsstørrelser:

30, 60 (2 x 30) og 90 (3 x 30) 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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

16-11076

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.04.2017

10. OPPDATERINGSDATO

04.08.2017