

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 93,6 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

En lysegrønn, filmdrasjert, kapselformet, bikonveks tablett med dimensjonene 19,80 mm x 9,00 mm, preget med "M" på den ene siden av tabletten og "EDT" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av hiv-1-infeksjon:

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

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

Pre-eksposisjonell profylakse (PrEP):

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Behandling av hiv hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 35 kg: Én tablett én gang per dag.

Forebygging av hiv hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 35 kg: Én tablett én gang per dag.

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

Dersom det hoppes over en dose med emtricitabin/tenofoviridisoprosil og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal emtricitabin/tenofoviridisoprosil tas så snart som mulig og den normale doseringsplanen skal fortsette. Dersom det hoppes over en dose med emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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 Mylan er tatt, skal en ny tablett tas. Dersom oppkast forekommer mer enn 1 time etter at Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan er tatt, skal det ikke tas en ny dose.

Spesielle populasjoner

Eldre:

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon:

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

Voksne med nedsatt nyrefunksjon:

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

Tabell 1: Doseanbefalinger for voksne med nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

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

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

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

Administrasjonsmåte

Oral administrasjon. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skal helst tas samtidig med mat.

Den filmdrasjerte tabletten kan løses opp i omtrent 100 ml vann, appelsinjuice eller druejuice og tas omgående.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med hiv-1-stammer med mutasjoner

Emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør unngås hos antiretroviralt behandlede pasienter med hiv-1-stammer med K65R-mutasjoner (se pkt. 5.1).

Samlet strategi for å forebygge hiv-1-infeksjon

Emtricitabin/tenofoviridisoprosil er ikke alltid effektivt for å forhindre hiv-1-smitte. Tiden fram til beskyttelsen trer i kraft etter oppstart med emtricitabin/tenofoviridisoprosil er ikke kjent.

Emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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:

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

Emtricitabin/tenofoviridisoprosil alene utgjør ikke et komplett regime for behandling av hiv-1, og hiv-1-resistente mutasjoner har forekommet hos personer med uoppdaget hiv-1-infeksjon som bare emtricitabin/tenofoviridisoprosil.

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

Viktigheten av overholdelse:

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

Pasienter med hepatitt B- eller C-virusinfeksjon

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

Sikkerhet og effekt av emtricitabin/tenofoviridisoprosil til pre-eksposisjonell profylakse hos pasienter med HBV- eller HCV-infeksjon er ikke fastslått.

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

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

Seponering av behandling med emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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 emtricitabin/tenofoviridisoprosil, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter at behandlingen med emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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/tenofoviridisoprosil 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 emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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 og ben hos voksne

Nyreeffekter

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

Nyreovervåking

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

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

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

Se også under Samtidig administrering av andre legemidler nedenfor.

Kontroll av nyrefunksjon hos hiv-1-infiserte pasienter:

Hvis serumfosfatnivået er $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til < 50 ml/min hos en pasient som får emtricitabin/tenofoviridisoprosil, 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). Det bør vurderes å avbryte behandling med emtricitabin/tenofoviridisoprosil hos pasienter med redusert kreatininclearance på < 50 ml/min eller reduksjoner i serumfosfat til $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også vurderes å avbryte behandling med emtricitabin/tenofoviridisoprosil i tilfeller med progressiv reduksjon av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

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

Kontroll av nyrefunksjon ved PrEP:

Emtricitabin/tenofoviridisoprosil har ikke blitt studert hos ikke-hiv -1-infiserte personer med kreatininclearance < 60 ml/min og anbefales derfor ikke for bruk i denne populasjonen. Hvis serumfosfatnivået er $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til < 60 ml/min hos en person som får emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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/tenofoviridisoprosil 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 emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør også vurderes i tilfeller med progressiv reduksjon av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Beneffekter

Benmisdannelser som osteomalasi, som kan manifestere seg som vedvarende eller forverrede bensmerter og i sjeldne tilfeller bidra til benbrudd kan være forbundet med tenofoviridisoprosil-indusert proksimal renal tubulopati (se pkt. 4.8).

Tenofoviridisoprosil kan også forårsake en reduksjon i benmineraltettheten (BMD).

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

Behandling av hiv-1 infeksjon:

I en 144-ukers kontrollert klinisk studie (GS-99-903), som sammenlignet tenofoviridisoprosil med stavudin i kombinasjon med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive pasienter, ble det observert små reduksjoner i BMD i hofte og ryggrad hos begge behandlingsgruppene. Reduksjoner i

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

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofovirdisoprosil som del av et regime som inneholdt en forsterket proteasehemmer. I lys av benmisdannelsene forbundet med tenofovirdisoprosil og begrensningene i langsiktige data vedrørende hvilken påvirkning tenofovirdisoprosil har på benhelsen og risiko for frakturer, bør alternative behandlingsregimer vurderes for pasienter med osteoporose som har høy risiko for frakturer.

Pre-eksposisjonell profylakse:

I kliniske studier med 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 -0,4 % til -1,0 % på tvers av hofte, rygggrad, lårhals og trokanter hos menn som mottok emtricitabin/tenofovirdisoprosil daglig som profylakse (n = 247) kontra placebo (n = 251).

Effekter på nyrene og ben hos den pediatrike populasjonen

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

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

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

Nyreeffekter:

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

Nyreovervåking

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

Kontroll av nyrefunksjon

Hvis serumfosfat bekreftes å være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pediatrike pasienter som får emtricitabin/tenofovirdisoprosil, 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). Hvis nyreforstyrrelser mistenkes eller påvises, skal konsultasjon med en nefrolog foretas for å overveie avbryting av bruk av Emtricitabin/tenofovirdisoprosil. Avbryting av bruk av Emtricitabin/tenofovirdisoprosil bør også vurderes i tilfeller med progressiv reduksjon av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Samtidig administrering og risiko for nyretoksisitet

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

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av emtricitabin/tenofoviridisoprosil anbefales ikke hos personer under 18 år med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Emtricitabin/tenofoviridisoprosil bør ikke startes hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og bør seponeres hos pediatriske pasienter som utvikler nedsatt nyrefunksjon under behandling med emtricitabin/tenofoviridisoprosil.

Beneffekter

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

Hvis benmisdannelser påvises eller mistenkes under bruk av emtricitabin/tenofoviridisoprosil hos en pediatrisk pasient, skal konsultasjon med en endokrinolog og/eller en nefrolog foretas.

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 overvåkning av lipidnivåer og glukose i blodet vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, 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 nukleosid-/nukleotidanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

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

Opportunistiske infeksjoner

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

Osteonekrose

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

Samtidig administrasjon av andre legemidler

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

Tilfeller av akutt nyresvikt etter start av en høy dose eller flere ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har blitt rapportert hos hiv-1-infiserte pasienter behandlet med tenofovirdisoproksil og med risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom emtricitabin/tenofovirdisoproksil 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.

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

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

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

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

Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin:

Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin er ikke anbefalt

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 emtricitabin/tenofovirdisoproksil administreres sammen med en tredje nukleosidanalogue.

Eldre

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

Hjelpestoffer

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Siden emtricitabin/tenofovirdisoproksil kombinasjonstabletter med fast dose inneholder emtricitabin og tenofovirdisoproksil, kan enhver interaksjon som er identifisert for disse substansene individuelt forekomme med fast dose-kombinasjonen. Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

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

Samtidig bruk er ikke anbefalt

Emtricitabin/tenofovirdisoproksil skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder emtricitabin, tenofovirdisoproksil, tenofoviralfenamid eller andre cytidinanalogue, for eksempel lamivudin (se pkt. 4.4). Emtricitabin/tenofovirdisoproksil må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

Didanosin: Samtidig administrasjon av emtricitabin/tenofovirdisoproksil og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og tabell 2).

Legemidler som elimineres via nyrene: Ettersom emtricitabin og tenofovir primært elimineres i nyrene, kan samtidig administrasjon av emtricitabin/tenofovirdisoproksil 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 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 emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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/tenofoviridisoprosil 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 emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
ANTI-INFJEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
Proteasehemmere		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoprosil (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 potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoprosil (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 potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofovirdisoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
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.	
NRTIer		
Didanosin/ Tenofovirdisoproksil	Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin fører til en 40-60 % økning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administrasjon av emtricitabin/tenofovirdisoproksil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4). Økt systemisk eksponering for didanosin kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og 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. aktiv) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisoproksil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner for behandling av hiv1 infeksjon.
Didanosin/Emtricitabin	Interaksjonen er ikke undersøkt.	
Lamivudin/ Tenofovirdisoproksil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % til ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 til ↓ 12) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 til ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 til ↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudin og emtricitabin/tenofovirdisoproksil skal ikke administreres samtidig (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Efavirenz/Tenofoviridisoprosil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 til ↓ 1) C_{max}: ↓ 4 % (↓ 9 til ↑ 2) C_{min}: NC Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 til ↑ 6) C_{max}: ↑ 7 % (↓ 6 til ↑ 22) C_{min}: NC	Ingen dosejustering av efavirenz er nødvendig.
ANTIINFEKTIVA		
Antivirale midler mot hepatitt B-virus (HBV)		
Adefovirdipivoksil/ Tenofoviridisoprosil	Adefovirdipivoksil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 til ↓ 7) C_{max}: ↓ 7 % (↓ 13 til ↓ 0) C_{min}: NC Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 til ↑ 0) C_{max}: ↓ 1 % (↓ 7 til ↑ 6) C_{min}: NC	Adefovirdipivoksil og emtricitabin/tenofoviridisoprosil skal ikke administreres samtidig (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Antivirale midler mot hepatitt C-virus (HCV)		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 til ↑ 121) C_{max}: ↑ 68 % (↑ 54 til ↑ 84) C_{min}: ↑ 118 % (↑ 91 til ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 34 til ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45 til ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27 til ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37 til ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38 til ↑ 57)	Økt plasmakonsentrasjon av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan muligens øke bivirkninger relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 til ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 til ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 til ↑ 63) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 til ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 til ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 til ↑ 70)	Økt plasmakonsentrasjon av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan muligens øke bivirkninger relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

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

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/Tenofoviridisoprosil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 til ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 % (↑ 74 til ↑ 110)	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensielt forårsake bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 til ↑ 71) C_{max}: ↑ 61 % (↑ 51 til ↑ 72) C_{min}: ↑ 115 % (↑ 105 til ↑ 126)	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 37 til ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 til ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 41 til ↑ 71) C_{min}: ↑ 301 % (↑ 257 til ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % (↑ 20 til ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % (↑ 15 til ↑ 44) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (↑ 43 til ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (↑ 31 til ↑ 48)	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 til ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46 til ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 til ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 til ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 til ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 til ↑ 59)	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofovirdisoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 til ↓ 22) C_{max}: ↓ 41 % (↓ 51 til ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 til ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 til ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 til ↑ 57) C_{min}: ↔	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % (↓ 58 til ↑ 48) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 til ↑ 45) C_{max}: ↑ 46 % (↑ 39 til ↑ 54) C_{min}: ↑ 70 % (↑ 61 til ↑ 79)	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensielt forårsake bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofovirdisoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 til ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 til ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 til ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 til ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 til ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 til ↑ 143)	Samtidig adminstrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir med regimer som inneholder efavirenz anbefales ikke.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofovirdisoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 til ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 til ↑ 92)	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensielt forårsake bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 % konfidensintervaller der dette er tilgjengelig (mekanisme)	Anbefaling ved samtidig administrering med emtricitabin/tenofovirdisoproksil (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproksil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 til ↑ 10) GS-331007²: 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/ Tenofovirdisoproksil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 til ↑ 32) C_{max}: ↓ 5 % (↓ 11 til ↑ 1) C_{min}: IB	Ingen dosejustering av ribavirin er nødvendig.
Antivirale midler mot herpes		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 til ↓ 1) C_{max}: ↓ 7 % (↓ 22 til ↑ 11) C_{min}: IB Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 til ↓ 1) C_{max}: ↓ 11 % (↓ 20 til ↑ 1) C_{min}: IB	Ingen dosejustering av famciklovir er nødvendig.

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 emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin/ Tenofoviridisoprosil	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/ Tenofoviridisoprosil	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 til ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 til ↑ 24) C _{min} : IB Etinyløstradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 til ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 til ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 til ↑ 6)	Ingen dosejustering av norgestimat/etinyløstradiol er nødvendig.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Tacrolimus/ Tenofoviridisoprosil/ Emtricitabin	Tacrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 til ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 til ↑ 9) C _{min} : IB Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 til ↓ 5) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 til ↑ 27) C _{min} : IB	Ingen dosejustering av tacrolimus er nødvendig.

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 emtricitabin/tenofoviridisoprosil (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoprosil 245 mg)
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon/ Tenofoviridisoprosil	Metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 til ↑ 14) C _{min} : IB	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig.

IB = ikke beregnet

N/A = ikke relevant

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

² Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

³ Denne studien ble gjennomført med ytterligere 100 mg voksilaprevir for å oppnå voksilaprevireksponeringer som forventes hos HCV-infiserte pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med emtricitabin og tenofoviridisoprosil. Studier på dyr med emtricitabin og tenofoviridisoprosil indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Hvis nødvendig kan bruk av emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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. Emtricitabin/tenofoviridisoprosil skal derfor ikke brukes ved amming.

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hiv-1-infeksjon: De hyppigst rapporterte bivirkningene med antatt eller mulig sammenheng med emtricitabin og/eller tenofoviridisoprosil var kvalme (12 %) og diaré (7 %) i en åpen, randomisert klinisk studie hos voksne (GS-01-934, se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilen for emtricitabin og 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/tenofoviridisoprosil etter to randomiserte placebokontrollerte studier (iPrEx, Partners-PrEP) der 2830 voksne som ikke var infisert med hiv-1, mottok emtricitabin/tenofoviridisoprosil én gang daglig som pre-eksposisjonell profylakse. Pasientene ble gjennomsnittlig fulgt opp i henholdsvis 71 og 87 uker. Den hyppigst rapporterte bivirkningen i gruppen som fikk emtricitabin/tenofoviridisoprosil i iPrEx-studien var hodepine (1 %).

Tabulert oppsummering av bivirkninger

Bivirkningene med antatt, eller mulig sammenheng med virkestoffene i emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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: Tabulert oppsummering av bivirkninger forbundet med de enkelte virkestoffene i emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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:	allergiske reaksjoner	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>		
Svært vanlige:		hypofosfatemi ¹
Vanlige:	hyperglykemi, hypertriglyseridemi	
Mindre vanlige:		hypokalemi ¹
Sjeldne:		laktatacidose
<i>Psykiatriske lidelser:</i>		
Vanlige:	søvnløshet, unormale drømmer	
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>		
Svært vanlige:	hodepine	Svimmelhet
Vanlige:	svimmelhet	Hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>		
Svært vanlige:	diaré, kvalme	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige:	forhøyet amylase inkludert forhøyet pankreatisk amylase, forhøyet serumlipase, oppkast, abdominale smerter, dyspepsi	abdominale smerter, abdominal distensjon, flatulens
Mindre vanlige:		pankreatitt

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproksil
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>		
Vanlige:	økt serum aspartat aminotransferase (ASAT) og/eller økt serum alanin aminotransferase (ALAT), hyperbilirubinemi	forhøyede transaminaser
Sjeldne:		leversteatose, hepatitt
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>		
Svært vanlige:		utslett
Vanlige:	vesikulobulløse utslett, pustuløse utslett, makulopapulære utslett utslett, pruritus, urticaria, misfarget hud (økt pigmentering) ²	
Mindre vanlige:	angioødem ³	
Sjeldne:		angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>		
Svært vanlige:	forhøyet kreatinkinase	
Mindre vanlige:		rabdomyolyse ¹ , muskelsvakhet ¹
Sjeldne:		osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) ^{1,3} , myopati ¹
<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:	smarter, 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/tenofovirdisoproksil kan forårsake nyreskader, anbefales overvåkning av nyrefunksjonen (se pkt. 4.4). Proksimal renal tubulopati opphører eller bedrer seg vanligvis etter seponering av tenofovirdisoproksil. Men hos noen hiv-1-infiserte pasienter gjenopprettet ikke nedgangen i kreatininclearance helt på tross av seponering av tenofovirdisoproksil. 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 tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.4).

Laktatacidose

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

Metabolske parametre:

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

Immunreaktiveringssyndrom:

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

Osteonekrose:

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

Pediatrisk populasjon

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

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

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

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

Andre spesielle populasjoner

Personer med nedsatt nyrefunksjon: Ettersom tenofovirdisoprosil kan føre til renal toksisitet, anbefales nøye overvåkning av nyrefunksjonen hos voksne med nedsatt nyrefunksjon som får emtricitabin/tenofovirdisoprosil (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Bruk av emtricitabin/tenofovirdisoprosil anbefales ikke hos personer under 18 år med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling:

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Både emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat er svake hemmere av mammalsk DNA-polymerase, og det var ikke tegn til mitokondrieltoksitet *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-analoge 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. Tenofovirdisoprosil 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 tenofovirdisoprosil.

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

- M184V/I-mutasjonen oppsto hos 2/19 (10,5 %) isolater analysert fra pasienter i emtricitabin/tenofovirdisoprosil/efavirenzgruppen, og hos 10/29 (34,5 %) isolater analysert fra lamivudin/zidovudin/efavirenzgruppen (p-verdi < 0,05, Fisher exact test for sammenligning av emtricitabin-+tenofovirdisoprosilgruppen 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/tenofovirdisoprosilgruppen 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 den kliniske studien iPrEXIn ble det ikke påvist noen hiv-1-varianter som uttrykker K65R, K70E, M184V eller M184I på tidspunktet for serokonversjon blant forsøkspersonene som ble infisert med hiv-1 etter inklusjon i studien. Hos 3 av 10 forsøkspersoner som hadde akutt hiv-infeksjon ved inklusjon i studien, ble det påvist M184I- og M184V-mutasjoner i hivtil 2 av 2 forsøkspersoner i emtricitabin/tenofovirdisoprosil-gruppen og 1 av 8 forsøkspersoner i placebogruppen.

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

Kliniske data

Behandling av hiv-1 infeksjon: I en åpen, randomisert klinisk studie (GS-01-934) fikk antiretroviral-naive hiv-1-infiserte voksne pasienter enten et én gang daglig regime med emtricitabin, tenofovirdisoprosil 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, tenofoviridisoprosil 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, tenofoviridisoprosil og efavirenz, fikk emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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 tenofoviridisoprosil 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 tenofoviridisoprosil 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/tenofovirdisoproksil eller placebo hos 2499 menn (eller transkjønnede kvinner) som ikke var infisert av hiv, som har sex med menn eller som ble ansett for å ha høy risiko for hiv-infeksjon. Forsøkspersoner ble fulgt i 4237 personår. Baselinekarakteristika er oppsummert i tabell 5.

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

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabin/tenofovirdisoproksil (n = 1251)
Alder (år), Gjennomsnitt (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 siste 12 ukene, gjennomsnitt (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI siste 12 uker, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI med hiv+ partner (eller ukjent status) siste 6 mnd., N (%)	1009 (81)	992 (79)
Involvert i transaksjonell sex siste 6 mnd., N (%)	510 (41)	517 (41)
Kjent hiv+ partner siste 6 mnd., N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfilis-seroreaktivitet, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serum herpes simplex-virus type 2-infeksjon, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Urin leukocyttesterase-positiv, N (%)	22 (2)	23 (2)

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

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

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

	Placebo	Emtricitabin/tenofovirdisoproksil	p-verdi ^{a, b}
mITT-analyse			
Serokonversjon/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 longrank-test. P-verdier for URAI henviser til nullhypotesen at effekten 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 (ca. 1 måned etter siste dispensering av studielegemiddel).

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

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 tenofoviridisoprosilDP-nivåer.

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

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

	Placebo (n = 1584)	Tenofoviridisoprosil 245 mg (n = 1584)	Emtricitabin/tenofovir- disoprosil (n = 1579)
Alder (år), median (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Kjønn, N (%)			
Mann	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kvinne	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Nøkkelkarakteristika, 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 hiv-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-1-serokonversjon hos menn var 0,24/100 personår med emtricitabin/tenofoviridisoprosil- eksponering, og andelen hiv-1-serokonversjon hos kvinner var 0,95/100 personår med emtricitabin/tenofoviridisoprosil-eksponering. Effekten korrelerte kraftig med overholdelse som vurdert ved påvisning av plasma- eller intracellulære legemiddelnivåer, og var høyere blant understudiedeltakere som fikk aktiv rådgivning om overholdelse som vist i tabell 10.

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

	Placebo	Tenofovir- disoprosil 245 mg	Emtricitabin/tenofovir- disoprosil
Serokonversjon/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 studien CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

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

^a «Kasus» = hiv-serokonversjon; «Kohort» = 100 tilfeldig utvalgte personer fra hver av gruppene tenofovirdisoprosil 245 mg og emtricitabin/tenofovirdisoprosil. Bare kasus- og kohort-prøver fra personer randomisert til enten tenofovirdisoprosil 245 mg eller emtricitabin/tenofovirdisoprosil 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.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av emtricitabin/tenofovirdisoprosil hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

Behandling av hiv-1-infeksjon hos den pediatriske populasjonen

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

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

Studier med emtricitabin

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

Studier med tenofovirdisoprosil

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

Hos pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoprosil eller placebo, var den gjennomsnittlige BMD Z-skåringen for korsryggen ved baseline henholdsvis -1,004 og -0,809, og den gjennomsnittlige BMD Z-skåringen for hele kroppen ved baseline var henholdsvis -0,866 og -0,584. De gjennomsnittlige endringene ved uke 48 (slutten av den dobbeltblinde fasen) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-skåringen for korsryggen og -0,254 og -0,179 i BMD Z-skåringen for hele kroppen for

henholdsvis tenofoviridisoprosil- og placebogruppene. Den gjennomsnittlige hastigheten for økning i BMD var mindre i tenofoviridisoprosilgruppen sammenlignet med placebogruppen. Ved uke 48 hadde seks ungdommer i tenofoviridisoprosilgruppen og én ungdom i placebogruppen signifikant tap i BMD i korsryggen (definert som $> 4\%$ tap). Blant de 28 pasientene som ble behandlet i 96 uker med tenofoviridisoprosil, ble BMD Z-skåringer redusert med $-0,341$ for korsryggen og med $-0,458$ for hele kroppen.

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

Reduksjoner i BMD er blitt rapportert hos pediatriske pasienter. Hos pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, eller stavudin eller zidovudin, var den gjennomsnittlige BMD Z-skåringen $-1,034$ og $-0,498$ for korsryggen, og den gjennomsnittlige BMD Z-skåringen var henholdsvis $-0,471$ og $-0,386$ for hele kroppen, ved baseline. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av den randomiserte fasen) var $0,032$ og $0,087$ i BMD Z-skåringen for korsryggen og $-0,184$ og $-0,027$ i BMD Z-skåringen for hele kroppen for henholdsvis gruppen med tenofoviridisoprosil og gruppen med stavudin eller zidovudin. Den gjennomsnittlige hastigheten for benøkning i korsryggen ved uke 48 var lik i behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil og behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Benøkning for hele kroppen var mindre i behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil sammenlignet med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Én pasient behandlet med tenofoviridisoprosil og ingen pasienter behandlet med stavudin eller zidovudin hadde signifikant ($> 4\%$) BMD-tap i korsryggen ved uke 48. BMD Z-skåringer falt med $-0,012$ for korsryggen og med $-0,338$ for hele kroppen hos de pasientene som ble behandlet med tenofoviridisoprosil i 96 uker. BMD Z-skåringer ble ikke justert for høyde og vekt.

I studie GS-US-104-0352 seponerte åtte av 89 pediatriske pasienter ($9,0\%$) eksponert for tenofoviridisoprosil studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner ($5,6\%$) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofoviridisoprosil (gjennomsnittlig eksponering for tenofoviridisoprosil 331 uker).

Pre-eksposisjonell profylakse i den pediatriske populasjonen

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

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. Det anbefales å ta emtricitabin/tenofovirdisoprosil helst samtidig med mat for å optimalisere absorpsjonen av tenofovir.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolumet til emtricitabin og tenofovir henholdsvis omtrent 1,4 l/kg og 800 ml/kg. Etter oral administrasjon av emtricitabin eller tenofovirdisoprosil 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 µg/ml. *In vitro* proteinbinding av tenofovir til plasma eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 %, over tenofovirkonsentrasjonsområdet 0,01 til 25 µg/ml.

Biotransformasjon

Metabolismen av emtricitabin er begrenset. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen for å danne 3'-sulfoksiddiastereomerer (omtrent 9 % av dosen) og konjugasjon med glukuronsyre for å danne 2'-O-glucuronid (omtrent 4 % av dosen). *In vitro* studier har vist at verken tenofovirdisoprosil eller tenofovir er substrater for CYP 450-enzymene. Verken emtricitabin eller tenofovir hemmer legemiddelmetabolismen *in vitro* mediert av noen av de viktigere human CYP450-isoformene som er involvert i biotransformasjonen av legemidlet. Emtricitabin hemmer heller ikke uridin-5'-difosfoglukuronyltransferasen, 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 (administrert som tenofovirdisoprosil) hos eldre (over 65 år).

Kjønn

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

Etnisk tilhørighet

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

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske studier har ikke blitt utført med emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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 pediatriske pasientene som fikk orale daglige doser av tenofoviridisoprosil 245 mg eller 6,5 mg/kg kroppsvekt med tenofoviridisoprosil opptil en maksimaldose på 245 mg, tilsvarte eksponeringene som ble oppnådd hos voksne som fikk én daglig dose med tenofoviridisoprosil 245 mg. Det har ikke blitt utført farmakokinetiske studier med tenofoviridisoprosil (som) hos barn under 2 år. Generelt sett er farmakokinetikken til emtricitabin hos spedbarn, barn og ungdom (mellom 4 måneder og 18 år) tilsvarende den som ses hos voksne.

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

Nedsatt nyrefunksjon

Begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelige for emtricitabin og tenofovir etter samtidig administrasjon av separate preparater eller som fast dose-kombinasjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. De farmakokinetiske parametrene til emtricitabin eller tenofovir alene ble i hovedsak fastsatt etter administrasjon av enkeltdoser av emtricitabin 200 mg eller tenofoviridisoprosil 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 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ hos pasienter med normal nyrefunksjon til 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ og 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ hos forsøkspersoner med henholdsvis mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon økte den gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovireksponering fra 2185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon til 3064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ og 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ hos forsøkspersoner med henholdsvis mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det økte doseringsintervallet for emtricitabin/tenofoviridisoprosil 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 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ for emtricitabin og i løpet av 48 timer til 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ for tenofovir.

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til emtricitabin/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 %) ng/ml og 2050 (50,8 %) ng•h/ml hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon, sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2310 (43,5 %) ng•h/ml hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon og 305 (24,8 %) ng/ml og 2740 (44,0 %) ng•h/ml hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Emtricitabin:

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

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

Kombinasjon av emtricitabin og tenofovirdisoproksil:

I gentoksisitetstudier 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 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroksypropylcellulose, lav substituert
Jernoksid, rødt (E172)
Silika, kolloidal vannfri
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Laktosemonohydrat
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Triacetin
Briljantblå FCF aluminiumlakk (E133)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Flaske: Brukes innen 90 dager etter anbrudd

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av HDPE med hvit, opak skrukork i polypropylen eller hvit, opak barnesikret lukkeanordning av polypropylen med polstring som inneholder forseglingsføring i aluminiumsinduksjon samt tørkemiddel. Pakningsstørrelser: 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter og flerpakninger som inneholder 90 (3 flasker à 30) filmdrasjerte tabletter

Kaldformet blisterpakning laminert med innebygd tørkemiddellag på den ene siden og herdet aluminiumsfolie på den andre siden.

Pakningsstørrelser: 30 filmdrasjerte tabletter og endose blisterpakning som inneholder 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 filmdrasjerte tabletter

Kaldformet blisterpakning (OPA/aluminiumsfolie/PVC) på den ene siden og herdet aluminiumsfolie på den andre siden.

Pakningsstørrelser: 30 filmdrasjerte tabletter og endose blisterpakninger som inneholder 30 x 1, 90 x 1 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

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/002
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009
EU/1/16/1133/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 2016
Dato for siste fornyelse: 22. september 2021

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 tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irland

Medis International a.s
Bolatice, Prumyslova 961/16,
747 23 Bolatice, Tsjekkia

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Tyskland

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 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 (MT-innehaver) 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.

Ytterligere tiltak for minimalisering av risiko

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

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

Opplæringsbrosjyre om PrEP for forskrivere:

Påminnelse om viktig sikkerhetsinformasjon ang. bruk av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan for PrEP

- Påminnelse om faktorer for å bidra til å identifisere personer med høy risiko for å få hiv -1
- Påminnelse om risikoen for utvikling av hiv-1-legemiddelresistens hos udiagnostiserte hiv-1-infiserte personer
- Gir sikkerhetsinformasjon om etterlevelse, hiv-testing, nyre, bein og HBV-status.

PrEP-sjekkliste for forskrivere:

- Påminnelser om evaluering/veiledning ved første besøk og oppfølging

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

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

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

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

**KARTONG (FOR BLISTER OG FLASKE)
FLASKEETIKETT**

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett.

Flaske

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

Blisterpakninger

30 filmdrasjerte tabletter

30 x1 filmdrasjerte tabletter (endosepakning)

90 x1 filmdrasjerte tabletter (endosepakning)

100 x1 filmdrasjerte tabletter (endosepakning)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

<kun for kartong>

Åpningsdato:

Flaske: Brukes innen 90 dager etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009
EU/1/16/1133/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[kun på ytre emballasje]

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 YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG PÅ FLERPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

emtricitabin/tenofovirdisoproksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 90 (3 flasker à 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP:

Brukes innen 90 dager etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1133/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Mylan

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 YTRE EMBALLASJE**INDRE KARTONG PÅ FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

emtricitabin/tenofovirdisoproksil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (som maleat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

Komponent av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP:

<kun for kartong>

Åpningsdato:

Brukes innen 90 dager etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1133/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Mylan Pharmaceuticals Limited,

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Oral bruk

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

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

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

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

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

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

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

Bruk ikke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan til behandling av hiveller for å redusere risikoen for å få hivdersom du er allergisk overfor emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproksil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

→ **Informér lege omgående hvis dette er tilfelle for deg.**

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

Dette legemidlet kan bare bidra til å redusere risikoen for å få hiv**før** du blir infisert.

- **Du må være hiv-negativ før du begynner med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan for å redusere risikoen for å bli smittet medhiv.** Du må bli testet for å være sikker på at du ikke allerede har hiv-infeksjon. Ikke ta dette legemidlet for å redusere risikoen med mindre det er bekreftet at du er hiv-negativ. Personer som harhiv, må ta dette legemidlet sammen med andre legemidler.
- **Mange hiv-tester klarer ikke å oppdage en nylig ervervet infeksjon.** Hvis du får en influensaliknende sykdom, kan det hende at du nylig har blitt infisert medhiv. Dette kan være tegn påhiv -infeksjon:
 - tretthet
 - feber
 - verk i ledd eller muskler
 - hodepine
 - oppkast eller diaré
 - utslett
 - nattsvette
 - hovne lymfeknuter på halsen eller i lysken→ **Fortell legen din om eventuell influensaliknende sykdom** – enten i måneden før du begynner med dette legemidlet eller når som helst mens du tar dette legemidlet.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

- **Emtricitabin/tenofovirdisoproksil kan påvirke nyrene.** Før og under behandlingen kan legen din be om blodprøver for å måle nyrefunksjonen. Informer legen din dersom du tidligere har hatt nyresykdommer eller om tester har vist problemer med nyrene. Dette legemidlet skal ikke gis til ungdom med underliggende nyreproblemer. Dersom du har problemer med nyrene kan legen råde deg til å slutte å ta emtricitabin/tenofovirdisoproksil eller, dersom du allerede har hiv, be deg ta emtricitabin/tenofovirdisoproksil sjeldnere. Emtricitabin/tenofovirdisoproksil er ikke anbefalt hvis du har alvorlig nyresykdom eller får dialyse.

Benproblemer (uttrykt som vedvarende eller forverrede bensmerter og noen ganger med benbrudd som resultat) kan også inntreffe grunnet skade på nyrenes tubulære celler (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*) Si det til legen din dersom du har bensmerter eller benbrudd.

Tenofovirdisoproksil kan også forårsake tap av benmasse. Det mest omfattende bentapet forekom i kliniske studier når pasienter ble behandlet for hiv med tenofovirdisoproksil i kombinasjon med en forsterket proteasehemmer.

Alt i alt er det usikkert hvilken effekt tenofovirdisoproksil har på langsiktig benhelse og fremtidig risiko for benbrudd hos barn og voksne pasienter.

Si det til legen din dersom du vet du har osteoporose. Pasienter med osteoporose har høyere risiko for benbrudd.

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

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

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

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

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

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

Inntak av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sammen med mat og drikke

- Når det er mulig bør Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tas samtidig med mat.

Graviditet og amming

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

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

Emtricitabin/tenofovirdisoproksil kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel når du bruker dette legemidlet, må du **ikke kjøre** bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inneholder laktose

Hvis du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse mot noen sukkertyper, ta kontakt med legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

Den anbefalte dosen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan til behandling av hiver:

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

Den anbefalte dosen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan for å redusere risikoen for å få hiver:

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

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

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

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

Dersom du tar for mye av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

Hvis du glemmer å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

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

Ikke slutt å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

→ **Ikke slutt å ta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan uten å kontakte legen først.**

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Mulige alvorlige bivirkninger:

- **Melkesyreacidose** (for mye melkesyre i blodet) er en sjelden, men potensielt livstruende bivirkning av noen hiv-legemidler. Melkesyreacidose forekommer oftere hos kvinner, spesielt hvis de er overvektige, og hos personer med leversykdom. Følgende kan være tegn på melkesyreacidose:
 - dyp, rask pust
 - tretthet
 - kvalme, oppkast
 - magesmerter
- **Søk legehjelp omgående hvis du tror du har melkesyreacidose.**
- **Alle tegn på betennelse eller infeksjon.** Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon (AIDS) og en historikk med opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som oppstår hos personer med et svakt immunforsvar), kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-hiv -behandling startes. Det antas at disse symptomene kommer av en forbedring i kroppens immunrespons, noe som gjør kroppen i stand til å bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten åpenbare symptomer.

- **Autoimmune sykdommer**, når immunforsvaret angriper friskt kroppsvev, kan også oppstå etter at du begynner å ta medisiner til behandling av hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme mange måneder etter at behandlingen ble startet. Se opp for eventuelle symptomer på infeksjon eller andre symptomer som:
 - muskelsvakhet
 - svakhet som begynner i hendene og føttene og beveger seg mot kroppen
 - hjertebank, skjelvinger eller hyperaktivitet
- Hvis du merker disse eller noen andre symptomer på betennelse eller infeksjon, må du søke legehjelp omgående.

Mulige bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger

(disse kan ramme flere enn 1 av 10 pasienter)

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

Tester kan også vise:

- reduksjon av fosfat i blodet
- forhøyet kreatinkinase

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 pasienter)

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

Tester kan også vise:

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

Mindre vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 100 pasienter)

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

Tester kan også vise:

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

Sjeldne bivirkninger

(disse kan ramme opptil 1 av 1000 pasienter)

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

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

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

Hyppigheten av de følgende bivirkningene er ikke kjent.

- **Benproblemer.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling som emtricitabin/tenofoviridisoproksil kan utvikle en bensykdom som kalles *osteonekrose* (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Å ta dette legemidlet over lang tid, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, å ha et svært svakt immunforsvar og å være overvektig kan være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er:
 - leddstivhet
 - verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder)
 - bevegelsesproblemer

→ **Snakk med lege hvis du merker noen av disse symptomene.**

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

Andre bivirkninger hos barn

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

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Flaske: Brukes innen 90 dager etter anbrudd.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **Virkestoffer er** *emtricitabin* og *tenofovirdisoproksil*. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproksil (tilsvarer 300 mg tenofovirdisoproksilmaleat).
- **Andre innholdsstoffer er** mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, lav substituert, jernoksid, rødt (E172), kolloidal, vannfri silika, laktosemonohydrat (se avsnitt 2 "Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Mylan inneholder laktose"), magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E171), triacetin, briljantblå FCF aluminiumlakk (E133), jernoksid, gult (E172).

Hvordan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Emtricitabin/Tenofovirdisoproksil Mylan filmdrasjerte tabletter er en lysegrønn, filmdrasjert, kapselformet, bikonveks tablett med dimensjonene 19,8 mm x 9,00 mm, preget med "M" på den ene siden av tablett og "ETD" på den andre siden. Dette legemidlet er tilgjengelig i plastflasker med et tørkemiddel (IKKE SPIS TØRKEMIDLET), som inneholder 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter, og i flerpakninger med 90 filmdrasjerte tabletter som består av 3 flasker, hver med 30 filmdrasjerte tabletter eller blisterpakninger med innebygd tørkemiddel, som inneholder 30, 30x1, 90x1 eller 100x1 filmdrasjerte tabletter og blisterpakninger som inneholder 30, 30x1 eller 90x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirker:

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irland

Medis International a.s
vyrobní závod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice
747 23, Tsjekkia

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

ViatisHealthcare GmbH
Tel: + 49800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

ViatisAS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

MYLAN S.A.S
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32199 100 /

Italia

Viatris Italia Sr.l.
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Suomi/Finland

Viatris OyPuh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

ViatrisAB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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