

24. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29678

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovir­disoproxil­fosfat (svarende til 291,22 mg tenofovirdisoproxilfosfat eller 136 mg tenofovir).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

*Natrium*Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er praktisk taget natriumfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Grønne til lysegrønne, ovale, filmovertrukne tabletter med en størrelse på ca. 18 mm×10 mm, præget med ”E T” på den ene side og glatte på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Behandling af hiv 1-infektion:*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" er indiceret til antiretroviral kombinations­behandling af hiv 1-inficerede voksne (se pkt. 5.1).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" er også indiceret til behandling af hiv 1-inficerede unge i alderen 12 til < 18 år med NRTI-resistens eller -toksicitet, der udelukker brug af førstevalgspræparater (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

*Profylakse før eksponering (Pre-exposure prophylaxis, PrEP):*

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

**4.2 Dosering og administration**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva” skal initieres af en læge, som har erfaring med behandling af hiv-infektion.

Dosering

*Behandling af hiv hos voksne og unge i alderen 12 år og derover, der vejer mindst 35 mg:* En tablet en gang dagligt.

*Forebyggelse af hiv hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 35 kg:* En tablet en gang dagligt.

Der findes separate præparater med emtricitabin og tenofovirdisoproxil til behandling af hiv 1-infektion, hvis det bliver nødvendigt at seponere eller ændre dosen af et af indholdsstofferne i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva". Der henvises til produktresuméerne til disse lægemidler.

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" i 12 timer efter tidspunktet, hvor dosen normalt skulle tages, skal patienten tage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte i henhold til den næste dosis. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" i mere end 12 timer, og det næsten er tid til den næste dosis, skal den glemte dosis ikke tages, men den normale doseringsplan genoptages.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva", skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva", må patienten ikke tage en ny dosis.

*Særlige populationer*

*Ældre:* Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

*Voksne med nedsat nyrefunktion:*

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" bør kun anvendes hos personer med kreatininclearance (CrCl) < 80 ml/min, hvis de potentielle fordele anses for at opveje de potentielle risici. Se Tabel 1.

**Tabel 1. Doseringsanbefalinger hos voksne med nedsat nyrefunktion**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Behandling af hiv-1-infektion** | **Profylakse før eksponering** |
| Let nedsat nyrefunktion  (CrCl 50-80 ml/min) | Begrænsede data fra kliniske studier understøtter dosering af emtricitabin og tenofovir en gang dagligt (se punkt 4.4). | Begrænsede data fra kliniske studier  understøtter dosering af emtricitabin og tenofovir en gang dagligt hos personer uden hiv 1-infektion med CrCl 60-80 ml/min. Emtricitabin og tenofovir anbefales ikke til personer uden hiv 1-infektion med CrCl < 60 ml/min, da det ikke er undersøgt hos denne population (se pkt. 4.4 og 5.2). |
| Moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-49 ml/min) | Ud fra modellering af farmakokinetiske data for enkeltdosis af emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos ikke-hiv-inficerede forsøgspersoner med varierende grader af nedsat nyrefunktion anbefales det at administrere Emtricitabine/Tenofovir disoproxil ”Teva” hver 48. time (se pkt. 4.4). | Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" anbefales ikke til denne population. |
| Svært nedsat nyrefunktion  (CrCl <30ml/min) og hæmodialysepatienter | Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" anbefales ikke, fordi der ikke kan opnås passende dosisreduktioner med kombinationstabletten. | Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" anbefales ikke til denne population. |

*Pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion:*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil ”Teva” frarådes hos hiv 1-inficerede pædiatriske patienter under 18 år med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

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

*Pædiatrisk population:* Sikkerhed og virkning ved Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" hos børn og unge under 12 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Administration

Oral administration. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" skal helst tages sammen med mad.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil "Teva" kan indgives umiddelbart efter, at tabletten er opløst i ca. 100 ml vand, appelsinjuice eller druesaft.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Profylaktisk brug før eksponering hos personer med ukendt eller positiv hiv 1-status.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter med hiv 1, som indeholder mutationer

Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-erfarne patienter med hiv 1, som har K65R-mutationen (se pkt. 5.1).

Generel strategi til forebyggelse af hiv 1-infektion

Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil er ikke altid effektivt med hensyn til at forebygge smitte med hiv 1. Det vides ikke, hvor lang tid der går efter start af behandling med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil, før den beskyttende virkning opnås.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil ”Teva” bør kun bruges som profylakse før eksponering i forbindelse med en samlet strategi for forebyggelse af hiv 1-infektion, herunder brug af andre hiv 1-forebyggende foranstaltninger (f.eks. konsekvent og korrekt brug af kondom, viden om hiv 1-status, regelmæssig test for andre seksuelt overførte infektioner).

*Risiko for resistens med uopdaget hiv 1-infektion:*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil ”Teva” bør kun anvendes til at mindske risikoen for at få hiv 1 hos personer, der bekræftes at være hiv-negative (se pkt. 4.3). De skal testes for stadig at være hiv-negative med hyppige mellemrum (f.eks. mindst hver 3. måned) ved hjælp af en kombineret antigen/antistof-test, så længe de tager Emtricitabine/Tenofovir disoproxil ”Teva” som profylakse før eksponering.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil ”Teva” udgør ikke i sig selv et komplet regime til behandling af hiv 1, og der er fremkommet hiv 1-resistente mutationer hos personer med uopdaget hiv 1-infektion, der kun tager kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil.

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

*Betydning af adhærens:*

Personer uden hiv 1-infektion skal tilrådes at overholde den anbefalede Emtricitabine/Tenofovir disoproxil ”Teva”-doseringsplan meget nøje. Der er en stærk korrelation mellem emtricitabin og tenofovir-behandlingens effektivitet med hensyn til at reducere risikoen for at få hiv 1 og adhærens påvist ved målbare lægemiddelniveauer i blodet.

Patienter med hepatitis B- eller C-virusinfektion

Hiv 1-inficerede patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral behandling har øget risiko for alvorlige og potentielt dødelige hepatiske bivirkninger. Læger skal henholde sig til gældende retningslinjer for hiv-behandling ved håndtering af hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatitis B-virus (HBV) eller hepatitis C-virus (HCV).

Sikkerheden og effekten af kombinationen af emtricitabin og tenofovir som PrEP hos patienter med HBV- eller HCV-infektion er ikke fastlagt.

I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C henvises også til de relevante produktresuméer for disse lægemidler. Se også under ”*Brug med ledipasvir og sofosbuvir eller sofosbuvir og velpatasvir”* nedenfor.

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

Seponering af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil ”Teva” hos patienter, der er inficeret med HBV, kan være forbundet med svær, akut forværring af hepatitis. Patienter, som er inficeret med HBV, og som seponerer Emtricitabine/Tenofovir disoproxil ”Teva”, bør monitoreres nøje med både klinisk og laboratoriemæssig opfølgning i flere måneder, efter at behandlingen er stoppet. Hvis det er relevant, kan genoptagelse af hepatitis B-behandling være berettiget. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose, frarådes seponering, da forværring af hepatitis efter behandlingen kan føre til hepatisk dekompensation.

Leversygdom

Sikkerhed og virkning ved kombinationen af emtricitabin og tenofovir er ikke blevet fastslået hos patienter med signifikante underliggende leversygdomme. Farmakokinetikken af tenofovir er blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og dosisjustering er ikke nødvendig. Farmakokinetikken af emtricitabin er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. På grund af minimal hepatisk metabolisme og den renale eliminationsvej for emtricitabin er det usandsynligt, at dosisjustering af kombinationen af emtricitabin og tenofovir er nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Indvirkning på nyrer og knogler hos voksne

*Indvirkning på nyrerne*

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

*Monitorering af nyrefunktionen*

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

Hos personer uden risikofaktorer for nyresygdom anbefales det, at nyrefunktionen (kreatininclearance og serumfosfat) monitoreres efter 2-4 ugers behandling, efter 3 måneder og derefter hver 3-6 måned.

Hos personer med risikofaktorer for nyresygdom skal nyrefunktionen monitoreres hyppigere.

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

*Håndtering af nedsat nyrefunktion hos hiv 1-inficerede patienter:*

Hvis serumphosphat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), eller kreatininclearance er reduceret til < 50 ml/min hos patienter, der får kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil, bør nyrefunktionen revurderes inden for en uge, herunder måling af blodglucose, blodkalium og uringlucose (se pkt. 4.8 ”proksimal tubulopati”). Det bør overvejes at afbryde behandlingen med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos patienter, hvor kreatininclearance falder til < 50 ml/min eller serumphosphat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil i tilfælde af progredierende fald i nyrefunktionen, når ingen anden årsag er blevet identificeret.

Den renale sikkerhed ved emtricitabin og tenofovirdisoproxil er kun blevet undersøgt i meget begrænset omfang hos hiv 1-inficerede patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min). Det anbefales at justere doseringsintervallet hos hiv 1-inficerede patienter med kreatininclearance 30-49 ml/min (se pkt. 4.2). Begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at det forlængede doseringsinterval ikke er optimalt og kunne resultere i øget toksicitet og muligvis utilstrækkeligt respons. I et lille klinisk studie havde en undergruppe af patienter med kreatininclearance mellem 50 og 60 ml/min, som fik tenofovirdisoproxil i kombination med emtricitabin en gang i døgnet, 2-4 gange højere eksponering for tenofovir og forværring af nyrefunktionen (se pkt. 5.2). Det er derfor nødvendigt nøje at vurdere fordele og risici, når kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil anvendes til patienter med kreatininclearance < 60 ml/min, og nyrefunktionen bør monitoreres omhyggeligt. Det kliniske respons på behandlingen bør endvidere monitoreres nøje hos patienter, der får kombinationen af emtricitabin og tenofovir disoproxil med et forlænget doseringsinterval. Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) og hos patienter, som skal have hæmodialyse, da de nødvendige dosisreduktioner ikke kan opnås med kombinationstabletten (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Håndtering af nedsat nyrefunktion ved PrEP:*

Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil er ikke blevet undersøgt hos personer uden hiv 1-infektion med kreatininclearance < 60 ml/min og anbefales derfor ikke til denne population. Hvis serumphosphat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance reduceret til < 60 ml/min hos en person, der får kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil som profylakse før eksponering, skal nyrefunktionen revurderes inden for en uge, herunder måling af blodglucose, blodkalium og uringlucose (se pkt. 4.8 ”proksimal tubulopati”). Det bør overvejes at afbryde behandlingen med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos personer, hvor kreatininclearance er faldet til < 60 ml/min eller serumphosphat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), ligesom det bør overvejes at afbryde behandlingen i tilfælde af progredierende fald i nyrefunktionen, når ingen anden årsag er blevet identificeret.

*Påvirkning af knogler:*

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Hvis der er formodning om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

*Behandling af hiv 1-infektion*

Fald i knoglemineraltætheden (BMD) er blevet observeret med tenofovirdisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske forsøg med en varighed på op til 144 uger hos hiv- eller HBV-inficerede patienter. Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

I andre studier (prospektive og tværgående) sås de mest udtalte fald i BMD hos patienter, som fik tenofovirdisoproxil som del af et regime, der indeholdt en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofovirdisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofovirdisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko bør andre behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose eller tidligere knoglebrud.

Hvis der er mistanke om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

*Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil som PrEP:*

I kliniske studier med personer uden hiv 1-infektion blev der observeret små fald i BMD. I et studie med 498 mænd varierede middelændringerne i BMD fra baselinetil uge 24 fra ‑0,4 % til -1,0 % i hoften, rygsøjlen, lårbenshalsen og trochanter hos mænd, der fik daglig profylakse med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil (n = 247) versusplacebo (n = 251).

Indvirkning på nyrer og knogler hos den pædiatriske population

Der er usikkerhed om langtidsvirkningen af tenofovirdisoproxils toksiske virkninger på nyrer og knogler under behandling af hiv 1-infektion hos den pædiatriske population og om langtidsvirkningen af kombinationen emtricitabin og tenofovirdisoproxil på nyrer og knogler, når det anvendes til profylakse før eksponering hos ikke-inficerede unge (se pkt. 5.1).

Reversibiliteten af nefrotoksicitet efter afbrydelse af tenofovirdisoproxil i behandlingen af hiv 1, eller efter afbrydelse af kombinationen emtricitabin og tenofovirdisoproxil ved profylakse før eksponering, kan desuden ikke fastlægges fuldt ud.

Der anbefales en multidisciplinær tilgang for at opnå en passende afvejning af behandlingens benefit/risk-forhold hos den enkelte patient, for at kunne træffe afgørelse om relevant monitorering under behandlingen (herunder beslutning om seponering) og for at overveje behovet for supplerende behandling.

Personer bør genevalueres ved hvert besøg for at bestemme, om de har en vedvarende høj risiko for hiv 1-infektion, når de anvender kombinationen emtricitabin og tenofovir­disoproxil til profylakse før eksponering. Risikoen for hiv 1-infektion bør afvejes mod muligheden for påvirkning af nyrer og knogler ved langtidsbehandling med kombinationen emtricitabin og tenofovirdisoproxil.

*Indvirkning på nyrerne*

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

*Monitorering af nyrefunktionen*

Nyrefunktionen (kreatininclearance og serumphosphat) skal evalueres før behandling og monitoreres under behandlingen på samme måde som hos hiv 1-inficerede voksne (se ovenfor).

*Håndtering af nyrefunktion*

Hvis serumphosphat bekræftes at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pædiatrisk patient, der får kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil, skal nyrefunktionen revurderes inden for en uge, herunder måling af blodglucose, blodkalium og uringlucose (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis nyreabnormiteter mistænkes eller påvises, bør der tages kontakt til en nefrolog med henblik på at overveje, om behandlingen skal afbrydes. Afbrydelse af behandlingen med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil bør også overvejes i tilfælde af progredierende nedsat nyrefunktion, når ingen anden årsag er blevet påvist.

*Kombinationsbehandling og risiko for nefrotoksicitet*

Der gælder samme anbefalinger som hos voksne (se under samtidig administration af andre

lægemidler nedenfor).

*Nedsat nyrefunktion*

Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil frarådes hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Behandling med kombinationen emtricitabin og tenofovirdisoproxil bør ikke initieres hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion og bør seponeres hos pædiatriske patienter, der udvikler nedsat nyrefunktion under behandlingen.

*Indvirkning på knogler*

Tenofovirdisoproxil kan forårsage et fald i knoglemineraltæthed (BMD). Indvirkningen af tenofovirdisoproxil-associerede ændringer i BMD på knoglesundheden på langt sigt og på den fremtidige frakturrisiko er uvis (se pkt. 5.1).

Hvis knogleabnormiteter mistænkes eller påvises hos pædiatriske patienter, bør der søges råd hos en endokrinolog og/eller en nefrolog.

Vægt og metaboliske parametre

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

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotidanaloger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii-*pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Opportunistiske infektioner

Hiv 1-inficerede patienter, som får kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil eller anden antiretroviral behandling, kan fortsættemed at udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer som følge af hiv-infektion og bør derfor forblive under nøje klinisk observation af læger, som har erfaring med behandling af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere *Body Mass Index* (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Samtidig administration af andre lægemidler

Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (se pkt. 4.5). Hvis samtidig brug af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil og nefrotoksiske lægemidler ikke kan undgås, bør nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af multiple ikke-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) eller NSAID i høj dosis er rapporteret hos hiv 1-inficerede patienter, som blev behandlet med tenofovirdisoproxil og havde risikofaktorer for nedsat nyrefunktion. Hvis kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil administreres samtidig med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres med passende intervaller.

Der er rapporteret en højere risiko for nedsat nyrefunktion hos hiv 1-inficerede patienter, der fik tenofovirdisoproxil i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet proteasehæmmer. Tæt monitorering af nyrefunktionen hos disse patienter (se pkt. 4.5) er nødvendig. Samtidig behandling med tenofovirdisoproxil og en boosted proteasehæmmer skal evalueres omhyggeligt hos hiv 1-inficerede patienter med renale risikofaktorer.

Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil bør ikke indgives sammen med andre lægemidler, som indeholder emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid eller andre cytidinanaloger, såsom lamivudin (se pkt. 4.5). Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil bør ikke indgives sammen med adefovirdipivoxil.

*Brug med ledipasvir og sofosbuvir, sofosbuvir og velpatasvir eller sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir*

Det er vist, at samtidig administration af tenofovirdisoproxil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især når de anvendes sammen med et hiv-regime, der indeholder tenofovirdisoproxil og en farmakokinetisk forstærker (ritonavir eller cobicistat).

Sikkerheden af tenofovirdisoproxil ved administration sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk forstærker er ikke klarlagt. De potentielle risici og fordele forbundet med samtidig administration bør overvejes, specielt hos patienter med øget risiko for renal dysfunktion. Patienter, der får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sammen med tenofovirdisoproxil og en boostet hiv-proteasehæmmer, bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil.

*Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin:*

Samtidig administration anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Tredobbelt nukleosidbehandling

Der har været rapporteret høj forekomst af virologisk svigt og fremkomst af resistens på et tidligt tidspunkt hos hiv 1-inficerede patienter, når tenofovirdisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir eller med lamivudin og didanosin som regime én gang dagligt. Der er en tæt strukturel lighed mellem lamivudin og emtricitabin og lighed i farmakokinetikken og farmakodynamikken mellem disse to stoffer. De samme problemer kan derfor muligvis optræde, hvis kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil administreres sammen med en tredje nukleosidanalog.

Ældre

Kombinationen af emtricitabin og tenofovir er ikke blevet undersøgt hos personer over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at personer over 65 år har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved administration af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil til ældre mennesker.

Hjælpestoffer

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil ”Teva” indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er essentielt ”natriumfrit”.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Da denne kombination indeholder emtricitabin og tenofovirdisoproxil, kan interaktioner, som er identificeret med disse lægemidler individuelt, forekomme med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Interaktionsstudier er kun udført i voksne.

Steady-state farmakokinetikken for emtricitabin og tenofovir blev ikke påvirket ved samtidig indgivelse af emtricitabin og tenofovirdisoproxil *versus* indgivelse af hvert lægemiddel alene.

*In vitro* og kliniske farmakokinetiske interaktionsstudier har vist, at potentialet for CYP450-medierede interaktioner, som involverer emtricitabin og tenofovirdisoproxil sammen med andre lægemidler, er lavt.

Samtidig brug anbefales ikke

Emtricitabin og tenofovirdisoproxil i fast kombination bør ikke indgives samtidig med andre lægemidler, som indeholder emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid eller andre cytidinanaloger, såsom lamivudin (se pkt. 4.4). Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil bør ikke indgives samtidig med adefovirdipivoxil.

*Didanosin:* Co-administration af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabel 2).

*Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne:* Da emtricitabin og tenofovir primært udskilles gennem nyrerne, kan administration af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil sammen med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekretion (f.eks. cidofovir), øge serumkoncentrationerne af emtricitabin, tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Andre interaktioner

Interaktioner mellem den faste kombination af emtricitabin og tenofovirdisoproxil eller dets individuelle komponent(er) og andre lægemidler ses i tabel 2 nedenfor (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔", to gange dagligt som "b.i.d.", og én gang dagligt som "q.d."). 90 % konfidensinterval er vist i parenteser, hvis det er tilgængeligt.

**Tabel 2: Interaktioner mellem den faste kombination af emtricitabin og tenofovir eller dets individuelle komponent(er) og andre lægemidler**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Lægemidler iht. terapeutisk område** | **Effekt på lægemiddelkoncentrationer**  **Gnst. ændring (%) i AUC, Cmax, Cmin med 90 % konfidens-intervaller, hvis muligt**  **(mekanisme)** | | **Anbefaling vedr. co-administration med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil**  **(emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)** |
| ***ANTIINFEKTIVA*** | | | |
| **Antiretrovirale lægemidler** | | | |
| **Proteasehæmmere** | | | |
|  | | | |
| Atazanavir/ritonavir/  tenofovirdisoproxil  (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.) | | Atazanavir:  AUC: ↓ 25 % (↓ 42 til ↓ 3)  Cmax: ↓ 28 % (↓ 50 til ↑ 5)  Cmin: ↓ 26 % (↓ 46 til ↑ 10)  Tenofovir:  AUC: ↑ 37 %  Cmax: ↑ 34 %  Cmin: ↑ 29 % | Ingen dosisjustering er anbefalet.  Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for tenofovir-relaterede bivirkninger, inkl. renale lidelser. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |
| Atazanavir/ritonavir/emtricitabin | | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Darunavir/ritonavir/ tenofovirdisoproxil  (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.) | | Darunavir:  AUC: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 22 %  Cmin: ↑ 37 % | Ingen dosisjustering er anbefalet.  Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for tenofovir-relaterede bivirkninger, inkl. renale lidelser. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |
| Darunavir/ritonavir/emtricitabin | | Interaktion er ikke undersøgt. |
| Lopinavir/ritonavir/tenofovirdisoproxil  (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d/245 mg q.d.) | | Lopinavir/ritonavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 32 % (↑ 25 til ↑ 38)  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 51 % (↑ 37 til ↑ 66) | Ingen dosisjustering er anbefalet.  Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for tenofovir-relaterede bivirkninger, inkl. renale lidelser. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |
| Lopinavir/ritonavir/emtricitabin | | Interaktion er ikke undersøgt. |
| **NRTI’er** | | | |
| Didanosin/tenofovirdisoproxil | | Samtidig indgivelse af  tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60 % stigning i systemisk eksponering for didanosin. | Co-administration af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4).  Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til behandling af hiv 1-infektion. |
| Didanosin/emtricitabin | | Interaktion er ikke undersøgt. |  |
| Lamivudin/tenofovirdisoproxil | | Lamivudin:  AUC: ↓ 3 % (: 8 % til ↑ 15)  Cmax: ↓ 24 % (↓ 44 to ↓ 12)  Cmin: IB  Tenofovir:  AUC: ↓ 4 % (↓ 15 to ↑ 8)  Cmax: ↑ 102 % (↓ 96 to ↑ 108)  Cmin: IB | Lamivudin og kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil må ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.4). |
| Efavirenz/tenofovirdisoproxil | | Efavirenz:  AUC: ↓ 4 % (↓ 7 to ↓ 1)  Cmax: ↓ 4 % (↓ 9 to ↑ 2)  Cmin: IB  Tenofovir:  AUC: ↓ 1 % (↓ 8 to ↑ 6)  Cmax: ↑ 7 % (↓ 6 to ↑ 22) Cmin: IB | Dosisjustering af efavirenz er ikke nødvendig. |
| ***ANTIINFEKTIVA*** | | | |
| **Hepatitis B-virus (HBV) antivirale midler** | | | |
| Adefovirdipivoxil/  tenofovirdisoproxil | | Adefovirdipivoxil:  AUC: ↓ 11 % (↓ 14 to ↓ 7)  Cmax: ↓ 7 % (↓ 13 to ↓ 0)  Cmin: IB  Tenofovir:  AUC: ↓ 2 % (↓ 5 to ↑ 0)  Cmax: ↓ 1 % (↓ 7 to ↑ 6)  Cmin: IB | Adefovirdipivoxil og kombinationen af emtricitabin og tenofovir må ikke administreres samtidigt (se  pkt. 4.4). |
| **Antivirale midler mod hepatitis C-virus (HCV)** | | | |
| Ledipasvir/sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Atazanavir/ritonavir  (300 mg q.d./100 mg q.d.) +  Emtricitabin/tenofovirdisoproxil  (200 mg/245 mg q.d.)1 | | Ledipasvir:  AUC: ↑ 96 % (↑ 74 til ↑ 121)  Cmax: ↑ 68 % (↑ 54 til ↑ 84)  Cmin: ↑ 118 % (↑ 91 til ↑ 150)  Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 42 % (↑ 34 til ↑ 49)  Atazanavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 63 % (↑ 45 til ↑ 84)  Ritonavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 45 % (↑ 27 til ↑ 64)  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 47 % (↑ 37 til ↑ 58)  Cmin: ↑ 47 % (↑ 38 til ↑ 57) | Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.  Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed med hyppig monitorering af nyrefunktionen, (se pkt. 4.4). |
| Ledipasvir/sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Darunavir/ritonavir  (800 mg q.d./100 mg q.d.) +  Emtricitabin/tenofovirdisoproxil  (200 mg/245 mg q.d.)1 | | Ledipasvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Sofosbuvir:  AUC: ↓ 27 % (↓ 35 til ↓ 18)  Cmax: ↓ 37 % (↓ 48 til ↓ 25)  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Darunavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Ritonavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 48 % (↑ 34 til ↑ 63)  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 50 % (↑ 42 til ↑ 59)  Cmax: ↑ 64 % (↑ 54 til ↑ 74)  Cmin: ↑ 59 % (↑ 49 til ↑ 70) | Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.  Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed med hyppig monitorering af nyrefunktionen, (se pkt. 4.4). |
| Ledipasvir/sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | | Ledipasvir:  AUC: ↓ 34 % (↓ 41 til ↓ 25)  Cmax: ↓ 34 % (↓ 41 til ↑ 25)  Cmin: ↓ 34 % (↓ 43 til ↑ 24)  Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 98 % (↑ 77 til ↑ 123)  Cmax: ↑ 79 % (↑ 56 til ↑ 104)  Cmin: ↑ 163 % (↑ 137 til ↑ 197) | Ingen dosisjustering er anbefalet. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen bør monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |
| Ledipasvir/sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirdisoproxil  (200 mg/25 mg/245 mg q.d.) | | Ledipasvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Rilpivirin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 40 % (↑ 31 til ↑ 50)  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 91 % (↑ 74 til ↑ 110) | Ingen dosisjustering er anbefalet. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen bør monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |
| Ledipasvir/Sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir  (50 mg q.d.) +  Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) | | Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS-3310072  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Ledipasvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Dolutegravir  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 65 % (↑ 59 til ↑ 71)  Cmax: ↑ 61 % (↑ 51 til ↑ 72)  Cmin: ↑ 115 % (↑ 105 til ↑ 126) | Dosisjustering af efavirenz er ikke nødvendig. Den forøgede tenofovireksponering kan forstærke bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg q.d.) +  Atazanavir/Ritonavir  (300 mg q.d./100 mg q.d.) +  Emtricitabin/  Tenofovirdisoproxil  (200 mg/245 mg q.d.) | | Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS 3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 42 % (↑ 37 til ↑ 49)  Velpatasvir:  AUC: ↑ 142 % (↑ 123 til ↑ 164)  Cmax: ↑ 55 % (↑ 41 til ↑ 71)  Cmin: ↑ 301 % (↑ 257 til ↑ 350)  Atazanavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 39 % (↑ 20 til ↑ 61)  Ritonavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 29 % (↑ 15 til ↑ 44)  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 55 % (↑ 43 til ↑ 68)  Cmin: ↑ 39 % (↑ 31 til ↑ 48) | Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovir­disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatas­vir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.  Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg q.d.) +  Darunavir/Ritonavir  (800 mg q.d./100 mg q.d.) +  Emtricitabin/  Tenofovirdisoproxil  (200 mg/245 mg q.d.) | | Sofosbuvir:  AUC: ↓ 28 % (↓ 34 til ↓ 20)  Cmax: ↓ 38 % (↓ 46 til ↓ 29)  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Velpatasvir:  AUC: ↔  Cmax: ↓ 24 % (↓ 35 til ↓ 11)  Cmin: ↔  Darunavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Ritonavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 39 % (↑ 33 til ↑ 44)  Cmax: ↑ 55 % (↑ 45 til ↑ 66)  Cmin: ↑ 52 % (↑ 45 til ↑ 59) | Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxilsammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.  Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg q.d.) +  Lopinavir/Ritonavir  (800 mg/200 mg q.d.) +  Emtricitabin/  Tenofovirdisoproxil  (200 mg/245 mg q.d.) | | Sofosbuvir:  AUC: ↓ 29 % (↓ 36 til ↓ 22)  Cmax: ↓ 41 % (↓ 51 til ↓ 29)  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Velpatasvir:  AUC: ↔  Cmax: ↓ 30 % (↓ 41 til ↓ 17)  Cmin: ↑ 63 % (↑ 43 til ↑ 85)  Lopinavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Ritonavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 42 % (↑ 27 til ↑ 57)  Cmin: ↔ | Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.  Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg q.d.) +  Raltegravir  (400 mg b.i.d) +  Emtricitabin/  Tenofovirdisoproxil  (200 mg/245 mg q.d.) | | Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Velpatasvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Raltegravir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↓ 21 % (↓ 58 til ↑ 48)  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 40 % (↑ 34 til ↑ 45)  Cmax: ↑ 46 % (↑ 39 til ↑ 54)  Cmin: ↑ 70 % (↑ 61 til ↑ 79) | Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovireksponering kan forstærke bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger.  Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg q.d.) +  Efavirenz/Emtricitabin/  Tenofovirdisoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | | Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 38 % (↑ 14 til ↑ 67)  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Velpatasvir:  AUC: ↓ 53 % (↓ 61 til ↓ 43)  Cmax: ↓ 47 % (↓ 57 til ↓ 36)  Cmin: ↓ 57 % (↓ 64 til ↓ 48)  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 81 % (↑ 68 til ↑ 94)  Cmax: ↑ 77 % (↑ 53 til ↑ 104)  Cmin: ↑ 121 % (↑ 100 til ↑ 143) | Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og regimer indeholdende efavirenz frarådes. |
| Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg q.d.) +  Emtricitabin/Rilpivirin/  Tenofovirdisoproxil  (200 mg/25 mg/245 mg q.d.) | | Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Velpatasvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Rilpivirin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 40 % (↑ 34 til ↑ 46)  Cmax: ↑ 44 % (↑ 33 til ↑ 55)  Cmin: ↑ 84 % (↑ 76 til ↑ 92) | Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovireksponering kan forstærke bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger.  Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg q.d.)3 + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) | | Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↓ 30%  Cmin: N/A  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: N/A  Velpatasvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Voxilaprevir  AUC: ↑ 143%  Cmax :↑ 72%  Cmin : ↑ 300%  Darunavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↓ 34%  Ritonavir:  AUC: ↑ 45%  Cmax :↑ 60%  Cmin : ↔  Emtricitabine:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 39%  Cmax: ↑ 48%  Cmin: ↑ 47% | Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.  Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). |
| Sofosbuvir  (400 mg q.d.) +  Efavirenz/emtricitabin/ tenofovirdisoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | | Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↓ 19 % (↓ 40 til ↑ 10)  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↓ 23 % (↓ 30 til ↑ 16)  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 25 % (↑ 8 til ↑ 45)  Cmin: ↔ | Ingen dosisjustering er anbefalet. |
| Ribavirin/tenofovirdisoproxil | | Ribavirin:  AUC: ↑ 26 % (20 to ↑ 32)  Cmax: ↓ 5 % (11 to ↑ 1)  Cmin: IB | Dosisjustering af ribavirin er ikke nødvendig. |
| **Antivirale midler mod herpesvirus** | | | |
| Famciclovir/emtricitabin | | Famciclovir:  AUC: ↓ 9 % (↓ 16 to ↓ 1)  Cmax: ↓ 7 % (↓ 22 to ↑ 11) Cmin: IB  Emtricitabin:  AUC: ↓ 7 % (↓ 13 to ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 20 to ↑ 1)  Cmin: NC | Dosisjustering af famciclovir er ikke nødvendig. |
| **Antimykobakterielle midler** | | | |
| Rifampicin/tenofovirdisoproxil | | Tenofovir:  AUC: ↓ 12 % (↓ 16 to ↓ 8)  Cmax: ↓ 16 % (↓ 22 to ↓ 10)  Cmin: ↓ 15 % (↓ 12 to ↓ 9) | Dosisjustering er ikke nødvendig. |
| ***ORALE KONTRACEPTIVA*** | | | |
| Norgestimat/ethinylestradiol/  tenofovirdisoproxil | | Norgestimat:  AUC: ↓ 4 % (↓ 32 to ↑ 34)  Cmax: ↓ 5 % (↓ 27 to ↑ 24)  Cmin: IB  Ethinylestradiol:  AUC: ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 0)  Cmax: ↓ 6% (↓ 13 to ↑ 0)  Cmin: ↓ 2% (↓ 9 to ↑ 6) | Dosisjustering af norgestimat/ethinylestradiol er ikke nødvendig. |
| ***IMMUNSUPPRESSIVA*** | | | |
| Tacrolimus/tenofovirdisoproxil/  emtricitabin | | Tacrolimus:  AUC: ↑ 4 % (↓ 3 to ↑ 11)  Cmax: ↑ 3 % (↓ 3 to ↑ 9)  Cmin: IB  Emtricitabin:  AUC: ↓ 5% (↓ 9 to ↓ 1)  Cmax: ↓ 11% (↓ 17 to ↓ 5)  Cmin: IB  Tenofovir:  AUC: ↑ 6% (↓ 1 to ↑ 13)  Cmax: ↑13% (↑ 1 to ↑ 27) Cmin: IB | Dosisjustering af tacrolimus er ikke nødvendig. |
| ***NARKOTISKE ANALGETIKA*** | | | |
| Methadon/tenofovirdisoproxil | | Methadon:  AUC: ↑ 5% (↓ 2 to ↑ 13)  Cmax: ↑ 5% (↓ 3 to ↑ 14)  Cmin: IB | Dosisjustering af methadon er ikke nødvendig. |

IB =ikke beregnet

N/A = ikke relevant

1 Data genereret fra samtidig dosering af ledipasvir/sofosbuvir. Forskudt administration (12 timers mellemrum) gav tilsvarende resultater.

2 Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

3 Studiet blev udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos HCV-inficerede patienter.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En stor mængde data fra anvendelse af emtricitabin og tenofovirdisoproxil til gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Dyreforsøg med emtricitabin og tenofovirdisoproxil indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Anvendelse af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil kan derfor om nødvendigt overvejes under graviditet.

Amning

Emtricitabin og tenofovir udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af emtricitabin og tenofovir hos nyfødte/spædbørn. Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil bør derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder ikke ammer deres spædbørn.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende effekten af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige effekter af emtricitabin eller tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier vedrørende effekten på evnen til at betjene maskiner eller føre motorkøretøj. Patienter bør dog informeres om, at der er rapporteret om svimmelhed under behandling med både emtricitabin og tenofovirdisoproxil.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

*Hiv 1-infektion:* I et åbent, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934, se pkt. 5.1) var de hyppigst indberettede bivirkninger, som blev anset for at have en mulig eller sandsynlig forbindelse til emtricitabin og/eller tenofovirdisoproxil, kvalme (12 %) og diarré (7 %). Sikkerhedsprofilen for emtricitabin og tenofovirdisoproxil i dette studie svarede til de tidligere erfaringer med disse komponenter, når hver af dem blev administreret sammen med andre antiretrovirale stoffer.

*Profylakse før eksponering:* Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger fra kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil i to randomiserede placebokontrollerede studier (iPrEx, Partners PrEP), hvor 2.830 voksne uden hiv 1- infektion fik kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil én gang dagligt som profylakse før eksponering. Patienterne blev gennemsnitligt fulgt i henholdsvis 71 uger og 87 uger. Den hyppigste bivirkning i gruppen med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil i iPrEx-studiet var hovedpine (1 %).

Resumé af bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, som blev anset for mindst at have en mulig forbindelse til behandling med komponenterne i kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil fra kliniske studier og erfaringer hos hiv 1-inficerede patienter efter markedsføring er opført i tabel 3 herunder, opgjort efter systemorganklasse og frekvens. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvenserne er defineret som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) eller sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000).

**Tabel 3: Resumé af bivirkninger forbundet med de individuelle komponenter i kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil baseret på kliniske studier og erfaringer efter markedsføring i tabelform**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Frekvens** | **Emtricitabin** | **Tenofovirdisoproxil** |
| *Blod og lymfesystem:* | | |
| Almindelig: | neutropeni |  |
| Ikke almindelig: | anæmi2 |  |
| *Immunsystemet:* | | |
| Almindelig: | allergiske reaktioner |  |
| *Metabolisme og ernæring:* | | |
| Meget almindelig: |  | hypophosphatæmi1 |
| Almindelig: | hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi |  |
| Ikke almindelig: |  | hypokalæmi1 |
| Sjælden: |  | laktatacidose |
| *Psykiske forstyrrelser:* | | |
| Almindelig: | insomnia, unormale drømme |  |
| *Nervesystemet:* | | |
| Meget almindelig: | hovedpine | svimmelhed |
| Almindelig: | svimmelhed | hovedpine |
| *Mave-tarm-kanalen:* | | |
| Meget almindelig: | diarré, kvalme | diarré, opkastning, kvalme |
| Almindelig: | forhøjet amylase inklusive forhøjet pancreasamylase, forhøjet serumlipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi | abdominalsmerter, abdominal distension, flatulens |
| Ikke almindelig: |  | pancreatitis |
| Lever og galdeveje: | | |
| Almindelig: | forhøjet serum aspartate aminotransferase (AST) og/eller forhøjet serum alanin aminotransferase (ALT), hyperbilirubinæmi | forhøjede transaminaser |
| Sjælden: |  | steatosis hepatis, hepatitis |
| *Hud og subkutane væv:* | | |
| Meget almindelig: |  | udslæt |
| Almindelig: | vesikulobulløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (øget pigmentering)2 |  |
| Ikke almindelig: | angioødem3 |  |
| Sjælden: |  | angioødem |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv:* | | |
| Meget almindelig: | forhøjet kreatinkinase |  |
| Almindelig: |  | fald i knoglemineraltæthed |
| Ikke almindelig: |  | rhabdomyolyse1, muskelsvaghed1 |
| Sjælden: |  | osteomalaci (manifesteret som knoglesmerter, i sjældne tilfælde medvirkende til frakturer)1,3, myopati1 |
| *Nyrer og urinveje:* | | |
| Ikke almindelig: |  | forhøjet kreatinin, proteinuri, proksimal renal tubulopati, herunder Fanconis syndrom |
| Sjælden: |  | nyresvigt (akut og kronisk), akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis)3, nefrogen diabetes insipidus |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:* | | |
| Meget almindelig: |  | asteni |
| Almindelig: | smerter, asteni |  |

1 Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er tilstede.

2 Anæmi var almindelig og misfarvning af huden (øget pigmentering) var meget almindelig, når emtricitabin blev indgivet til pædiatriske patienter.

3 Denne bivirkning, som blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier af emtricitabin hos voksne, eller i kliniske studier af emtricitabin hos pædiatriske hiv-patienter, eller i randomiserede, kontrollerede kliniske studier eller i expanded access program til tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorien blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for emtricitabin i randomiserede, kontrollerede kliniske studier (n = 1.563) eller tenofovirdisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i expanded access program (n=7.319).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Nedsat nyrefunktion*: Da kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil kan forårsage nyreskader, anbefales det at monitorere nyrefunktionen (se pkt. 4.4 og 4.8). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofovirdisoproxil. Hos nogle hiv 1-inficerende patienter gik reduktionen i kreatininclearance imidlertid ikke helt væk, trods seponering af tenofovirdisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline,* fremskreden hiv-sygdom eller patienter i samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

*Laktatacidose*

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekompenseret leversygdom, eller patienter, der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

*Metaboliske parametre*

Vægten og niveauerne af blodlipider og blodglucose kan øges under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

*Immunreaktiveringssyndrom:* Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

*Osteonekrose:* Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil bør ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2).

Vurderingen af bivirkninger i forbindelse med emtricitabin er baseret på erfaringer fra tre pædiatriske studier (n = 169), hvor behandlingsnaive (n = 123) og behandlingserfarne (n = 46) pædiatriske hiv-inficerede patienter i alderen 4 måneder til 18 år blev behandlet med emtricitabin i kombination med andre antiretrovirale stoffer. Ud over de bivirkninger, der blev rapporteret hos voksne, forekom anæmi (9,5 %) og misfarvning af huden (31,8 %) hyppigere hos pædiatriske patienter end hos voksne i de kliniske studier (se pkt. 4.8, Tabel over bivirkninger).

Vurderingen af bivirkninger i forbindelse med tenofovirdisoproxil er baseret på to randomiserede studier (studierne GS-US-104-0321 og GS-US-104-0352) hos 184 hiv 1-inficerede pædiatriske patienter (2 år til < 18 år), som fik behandling med tenofovirdisoproxil (n = 93) eller placebo/aktiv komparator (n = 91) i kombination med andre antiretrovirale stoffer i 48 uger (se pkt. 5.1). De bivirkninger, der blev observeret hos pædiatriske patienter, som fik tenofovirdisoproxil, svarede til dem, der blev observeret i kliniske studier af tenofovirdisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 Tabel over bivirkninger og 5.1).

Nedsat BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos hiv 1-inficerede unge (12 til < 18 år) var de observerede BMD Z-scorer hos de forsøgspersoner, som fik tenofovirdisoproxil, lavere end hos de forsøgspersoner, der fik placebo. Hos hiv 1-inficerede børn (2-15 år) var de observerede BMD Z-scorer hos de forsøgspersoner, der skiftede til tenofovirdisoproxil, lavere end hos de forsøgspersoner, der fortsatte med et regime indeholdende stavudin eller zidovudin (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studiet GS-US-104-0352 blev 89 hiv 1-inficerede pædiatriske patienter med en medianalder på 7 år (2-15 år) eksponeret for tenofovirdisoproxil i en median periode på 331 uger. Otte af de 89 patienter (9,0 %) seponerede studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofovirdisoproxil.

7 patienter havde en estimeret glomerulær filtrationshastighed (GFR) mellem 70 og 90 ml/min/1,73 m2. Under behandlingen oplevede 3 af disse patienter et klinisk betydningsfuldt fald i estimeret GFR, som blev forbedret efter seponering af tenofovirdisoproxil.

Andre særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion:* Da tenofovirdisoproxil kan forårsage nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos alle voksne patienter med nedsat nyrefunktion, som behandles med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Brug af Emtricitabine/Tenofovir disoproxil ”Teva” frarådes hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Patienter, som både er inficerede med hiv og HBV eller HCV:* I studie GS-01-934 lignede bivirkningsprofilen for emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos et begrænset antal hiv-inficerede patienter, der samtidig var inficeret med HBV (n = 13) eller HCV (n = 26), bivirkningsprofilen hos patienter, som kun er inficerede med hiv. Som det kunne forventes, forekom stigninger i ASAT og ALAT dog hyppigere hos denne patientpopulation end i den generelle hiv-inficerede population.

*Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling:* Hos HBV-inficerede patienter er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Såfremt der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov.

Op til 30 % af emtricitabindosen og cirka 10 % af tenofovirdosen kan fjernes ved hæmodialyse. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale lægemidler til systemisk brug; Antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, komb.

ATC-kode: J 05 AR 03.

Virkningsmekanisme

Emtricitabin er en nukleosidanalog af cytidin. Tenofovirdisoproxil omdannes *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analog af adenosinmonofosfat. Både emtricitabin og tenofovir har aktivitet, som er specifik mod human immundefekt virus (hiv-1 og hiv-2) og hepatitis B-virus.

Emtricitabin og tenofovir fosforyleres af cellulære enzymer til at danne henholdsvis emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har vist, at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyleres fuldstændigt, når de kombineres i celler. Emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat inhiberer hiv-1 revers transkriptase kompetitivt, hvilket resulterer i dna-kædeblokering.

Både emtricitabintrifosfat og tenofovirdifosfat er svage inhibitorer af mammale dna-polymeraser, og der var intet tegn på toksicitet over for mitokondrier *in vitro* eller *in vivo*.

Antiviral aktivitet *in vitro:* Der blev observeret *s*ynergistisk antiviral aktivitet med kombinationen af emtricitabin og tenofovir *in vitro*. Yderligere synergistiske effekter blev observeret i kombinationsstudier med proteasehæmmere og med nukleosid- og non-nukleosid-analoghæmmere af hiv-revers transkriptase.

Resistens

*In vitro:* Der er observeret resistens *in vitro* og hos nogle hiv-1-inficerede patienter grundet udvikling af M184V/I-mutationen med emtricitabin eller K65R-mutationen med tenofovir.

Emtricitabin-resistente virus med M184V/I-mutationen var krydsresistente over for lamivudin, men bibeholdt følsomhed over for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-mutationen kan desuden selekteres ved hjælp af abacavir eller didanosin og forårsager nedsat følsomhed over for disse stoffer samt lamivudin, emtricitabin og tenofovir. Tenofovirdisoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-behandlede patienter med hiv-1 med stammer, som bærer K65R-mutationen. Desuden er en K70E-substitution i hiv-1 revers transkriptase blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til nedsat følsomhed for abacavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir på lavt niveau. Hiv-1 som udtrykker tre eller flere thymidinanalog-associerede mutationer (TAMs), som inkluderede enten M41L- eller L210W-revers transkriptase mutationen, udviste reduceret følsomhed overfor tenofovirdisoproxil.

*In vivo-behandling af hiv:* I et open-label, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934) med antiretroviral-naive patienter blev der foretaget genotypebestemmelse på hiv-1 plasmaisolater fra alle patienter med bekræftet hiv-RNA > 400 kopier/ml ved uge 48, 96 eller 144 eller på tidspunktet for tidlig seponering af forsøgsmedicinen. Fra uge 144:

* M184V/I-mutationen udviklede sig i 2/19 (10,5 %) af de isolater, der blev analyseret fra patienter i emtricitabin/tenofovirdisoproxil/efavirenz-gruppen og i 10/29 (34,5 %) af de isolater, der blev analyseret fra lamivudin/zidovudin/efavirenz-gruppen (p-værdi < 0,05; Fisher’s Exact test, som sammenligner alle patienterne fra henholdsvis emtricitabin + tenofovirdisoproxil-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen).
* Ingen af de analyserede vira indeholdt K65R- eller K70E-mutationen.
* Genotyperesistens over for efavirenz, især K103N-mutationen, udviklede sig i virus fra 13/19 (68 %) af patienterne i emtricitabin/tenofovirdisoproxil/efavirenz-gruppen og i virus fra 21/29 (72 %) af patienterne i sammenligningsgruppen.

*In vivo – PrEP:* Plasmaprøver fra 2 kliniske studier med forsøgspersoner uden hiv-infektion, iPrEx og Partners PrEP, blev analyseret for 4 hiv 1-varianter, der eksprimerer aminosyresubstitutioner (K65R, K70E, M184V og M184I), som potentielt kan udvise resistens over for tenofovir eller emtricitabin. I det kliniske iPrEx-studie blev der ikke registreret hiv 1-varianter, som eksprimerede K65R, K70E, M184V eller M184I på tidspunktet for serokonvertering, blandt forsøgspersoner, som blev inficeret med hiv 1 efter optagelse i studiet. Hos 3 ud af 10 patienter, som havde akut hiv-infektion ved optagelse i studiet, blev M184I- og M184V-mutationer påvist i hiv hos 2 ud af 2 forsøgspersoner i gruppen med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil og hos 1 ud af 8 forsøgspersoner i placebogruppen.

I det kliniske Partners PrEP-studie blev der ikke registreret hiv 1-varianter, som eksprimerede K65R, K70E, M184V eller M184I på tidspunktet for serokonvertering, blandt forsøgspersoner, der blev inficeret med hiv 1 i løbet af studiet. Hos 2 ud af 14 patienter, som havde akut hiv-infektion ved optagelse i studiet, blev K65R-mutationen påvist i hiv 1 hos 5 forsøgspersoner i tenofovirdisoproxil 245 mg (som fumarat) -gruppen, og M184V-mutationen (forbundet med resistens over for emtricitabin) blev påvist i hiv hos 1 ud af 3 forsøgspersoner i gruppen med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil.

Kliniske data

*Behandling af hiv 1-infektion:* I et open-label, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934) fik antiretroviral-naive voksne patienter, som var inficeret med hiv-1, et regime med enten emtricitabin, tenofovirdisoproxil og efavirenz én gang daglig (n=255) eller en fast kombination af lamivudin og zidovudin administreret to gange daglig og efavirenz én gang daglig (n=254). Patienterne i emtricitabin- og tenofovirdisoproxil-gruppen fik kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil og efavirenz fra uge 96 til uge 144. Ved baselinehavde de randomiserede grupper samme mediane plasma hiv-1 RNA (5,02 og 5,00 log10 kopier/ml) og CD4-tal (233 og 241 celler/mm3). Det primære effektmål i dette studie var at opnå og vedligeholde bekræftede hiv-1 RNA-koncentrationer < 400 kopier/ml i 48 uger. Sekundære effektanalyser over de 144 uger omfattede andelen af patienter med hiv-1 RNA-koncentrationer < 400 eller < 50 kopier/ml og en ændring i CD4-celletallet fra baseline.

De primære effektmål-data fra uge 48 viste, at kombinationen af emtricitabin, tenofovirdisoproxil og efavirenz havde en bedre antiviral effekt sammenlignet med den faste kombination af lamivudin og zidovudin med efavirenz. Dette vises i tabel 4. De sekundære effektmål-data fra uge 144 er også angivet i tabel 4.

**Tabel 4: Effekt-data fra uge 48 og 144 af studie GS-01-934, hvor emtricitabin, tenofovir disoproxil og efavirenz blev administreret til antiretroviral-naive patienter med hiv-1 infektion.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **GS-01-934**  **Behandling i 48 uger** | | | **GS-01-934**  **Behandling i 144 uger** | | |
|  | Emtricitabin + tenofovirdisoproxil + efavirenz | Lamivudin + zidovudin + efavirenz | | Emtricitabin + tenofovirdisoproxil + efavirenz\* | Lamivudin + zidovudin + efavirenz | |
| Hiv-1 RNA  < 400 kopier/ml (TLOVR) | 84 % (206/244) | 73 % (177/243) | | 71 % (161/227) | 58 % (133/229) | |
| p-værdi | 0,002\*\* | | | 0,004\*\* | | |
| % forskel  (95 % CI) | 11 % (4 % til 19 %) | | | 13 % (4 % til 22 %) | | |
| Hiv-1 RNA  < 50 kopier/ml (TLOVR) | 80 % (194/244) | | 70 % (171/243) | 64 % (146/227) | | 56 % (130/231) |
| p-værdi | 0,021\*\* | | | 0,082\*\* | | |
| % forskel  (95 % CI) | 9 % (2% til 17%) | | | 8 % (-1% til 17%) | | |
| Gennemsnitlig ændring af CD4-celletal fra baseline (celler/mm3) | +190 | | +158 | +312 | | +271 |
| p-værdi | 0,002a | | | 0,089a | | |
| Forskel  (95 % CI) | 32 (9 til 55) | | | 41 (4 til 79) | | |

\* Patienter, som fik emtricitabin, tenofovirdisoproxil og efavirenz, fik kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil plus efavirenz fra uge 96 til 144.

\*\* p-værdien baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-testen stratificeret til CD4-celletal ved baseline

TLOVR=Time to Loss of Virologic Response (tid til tab af virologisk respons).

a: Van Elteren-test.

I et randomiseret, klinisk studie (M02-418) blev 190 antiretroviral-naive voksne behandlet én gang daglig med emtricitabin og tenofovirdisoproxil i kombination med lopinavir/ritonavir indgivet én eller to gange daglig. I uge 48 af behandlingen udviste 70 % og 64 % af patienterne hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved henholdsvis én og to gange daglig behandling med lopinavir/ritonavir. De gennemsnitlige ændringer i CD4-celletallet fra baselinevar +185 celler/mm3 og +196 celler/mm3.

Begrænset klinisk erfaring med patienter, som co-inficeret med hiv og HBV, tyder på, at behandling med emtricitabin eller tenofovirdisoproxil i antiretroviral kombinationsbehandling for at kontrollere hiv-infektionen resulterer i en reduktion af HBV-dna (henholdsvis 3 log10-reduktion eller 4 til 5 log10-reduktion) (se pkt. 4.4).

*Profylakse før eksponering:* iPrEx-studiet (CO−US−104−0288) evaluerede kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil versus placebo hos 2.499 mænd (eller transkønnede kvinder) uden hiv-infektion, der har sex med mænd, og som blev anset for at have høj risiko for hiv-infektion. Forsøgspersonerne blev fulgt i 4.237 personår. Baseline-karakteristika er opsummeret i Tabel 5.

**Tabel 5: Studiepopulation fra studie CO-US-104-0288 (iPrEx)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebo**  **(n = 1.248)** | **Kombination af emtricitabin og tenofovir (n = 1.251)** |
| **Alder (År), Gennemsnit (SD)** | 27 (8,5) | 27 (8,6) |
| **Race, N (%)** |  |  |
| Sort/afroamerikaner | 97 (8) | 117 (9) |
| Hvid | 208 (17) | 223 (18) |
| Blandet afstamning/andre | 878 (70) | 849 (68) |
| Asiatisk afstamning | 65 (5) | 62 (5) |
| **Spansk/latinamerikansk etnicitet, N (%)** | 906 (73) | 900 (72) |
| **Seksuelle risikofaktorer til screening** |  |  |
| Antal partnere forudgående 12 uger, gennemsnit (SD) | 18 (43) | 18 (35) |
| URAI de sidste 12 uger, N (%) | 753 (60) | 732 (59) |
| URAI med hiv+ (ukendt status) Partner forudg. 6 måneder, N (%) | 1.009 (81) | 992 (79) |
| Involveret i transaktionssex forudg. 6 måneder, N (%) | 510 (41) | 517 (41) |
| Kendt hiv+ Partnere de sidste 6 måneder, N (%) | 32 (3) | 23 (2) |
| Syfilis Seroreaktivitet, N (%) | 162/1.239 (13) | 164/1.240 (13) |
| Serum herpes simplex virus type 2 infektion, N (%) | 430/1.243 (35) | 458/1.241 (37) |
| Urin-leukocytesterase positiv, N (%) | 22 (2) | 23 (2) |

URAI = ubeskyttet receptivt analt samleje.

Forekomsten af hiv-serokonversion samlet set og i den delmængde, som rapporterede ubeskyttet receptivt analt samleje, er vist i Tabel 6. Effekt var stærkt korreleret til adhærens, vurderet ud fra påvisning af plasma- eller intracellulære lægemiddelniveauer i et case-kontrolstudie (Tabel 7).

**Tabel 6: Virkning i studie CO-US-104-0288 (iPrEx)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Kombination af emtricitabin og tenofovirdisoproxil** | **P-værdi a, b** |
| **mITT-Analyse** | | | |
| Serokonverteringer / N | 83 / 1.217 | 48 / 1.224 | 0,002 |
| Relativ risikoreduktion (95% CI)b | 42 % (18 %, 60 %) | |
| **URAI inden for 12 uger før screening, mITT-analyse** | | | |
| Serokonverteringer/ N | 72 / 753 | 34 / 732 | 0,0349 |
| Relativ risikoreduktion (95 % CI)b | 52 % (28 %, 68 %) | |

a P-værdi efter log(rank) test. P-værdi for URAI henvisertil den nul-hypotese, at virkningen var forskellig mellem undergruppestrata (URAI, ingen URAI).

b Relativ risikoreduktion beregnet for mITT baseret på hændelsesbaseret serokonvertering, dvs. som forekommer efter

baseline til og med det første besøg efter behandlingen (ca. 1 måned efter sidste udlevering af forsøgsmedicin).

**Tabel 7: Effektivitet og adhærens i studie CO-US-104-0288 (iPrEx, parret case-kontrol analyse)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kohort** | **Lægemiddeldetekteret** | **Lægemiddel Ikke detekteret** | **Relativ risikoreduktion (2-sidet 95 % CI) a** |
| Hiv-positive forsøgspersoner | 4 (8 %) | 44 (92 %) | 94 % (78 %, 99 %) |
| Hiv-negative matchede kontrolpersoner | 63 (44 %) | 81 (56 %) | \_\_ |

**a** Relativ risikoreduktion beregnet ud fra tilfælde (post-baseline) serokonversion fra den dobbeltblindet behandlingsperiode og igennem den 8 uger opfølgningsperiode. Kun prøver fra randomiseret valgte personer med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil blev evalueret ud fra detekterbare plasma eller intrcellulære tenofovirdisoproxil-DP niveauer.

Det kliniske studie Partners PrEP (CO-US-104-0380) evaluerede kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil, tenofovirdisoproxil 245 mg og placebo hos 4.758 forsøgspersoner fra Kenya eller Uganda, som ikke var inficeret med hiv, og som var i serodiskordante heterosektuelle parforhold. Forsøgspersoner blev fulgt i 7.830 personår. Baseline*-*karakteristika er sammenfattet i Tabel 8.

**Tabel 8: Studiepopulation fra studie CO−US−104−0380 (Partners PrEP)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo (n = 1.584)** | **Tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 1.584)** | **Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil**  **(n = 1.579)** |
| **Alder (år), Median (1. kvartil, 3. kvartil)** | 34 (28, 40) | 33 (28, 39) | 33 (28, 40) |
| **Køn, N (%)** |  |  |  |
| Mænd | 963 (61) | 986 (62) | 1.013 (64) |
| Kvinder | 621 (39) | 598 (38) | 566 (36) |
| **Vigtigste parkarakteristika, N (%) eller median (1. kvartil, 3. kvartil)** | | | |
| Gift med studiepartner | 1.552 (98) | 1.543 (97) | 1.540 (98) |
| Antal år levet sammen med studiepartner | 7,1 (3,0, 14,0) | 7,0 (3,0, 13,5) | 7,1 (3,0, 14,0) |
| Antal år klar over diskordant status | 0,4 (0,1, 2,0) | 0,5 (0,1, 2,0) | 0,4 (0,1, 2,0) |

Forekomsten af hiv-serokonvertering er vist i Tabel 9. Forekomsten af hiv 1-serokonvertering hos mænd var 0,24/100 personår med eksponering af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil, og forekomsten af hiv 1-serokonvertering hos kvinder var 0,95/100 personår med eksponering af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil. Effekt var stærkt korreleret med adhærens vurderet ud fra påvisning af plasma- eller intracellulære lægemiddelniveauer og var højere blandt deltagere i et substudie, der fik aktiv adhærensrådgivning som vist i Tabel 10.

**Tabel 9: Virkning i studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Tenofovirdisoproxil**  **245 mg** | **Kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil** |
| **Seroconverteringer / Na a** | 52 / 1.578 | 17 / 1.579 | 13 / 1.576 |
| Forekomst pr. 100 personår (95 % CI) | 1,99 (1,49, 2,62) | 0,65 (0,38, 1,05) | 0,50 (0,27, 0,85) |
| Relativ Risikoreduktion (95 % CI) | — | 67 % (44 %, 81 %) | 75 % (55 %, 87 %) |

a Relativ risikoreduktion beregnet for mITT-kohorte baseret på hændelsen (post-baseline) serokonvertering. Grupper med aktiv studiemedicin er sammenlignet med placebo.

**Tabel 10: Virkning og adhærens i studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Studiemedicin  Kvantificering | **Antal med detekteret tenofovir/Samlet prøveantal (%)** | | **Risikoestimat for hiv 1-beskyttelse: Detektering af vs. ingen detektering af tenofovir** | |
| **Case** | **Kokorte** | **Relativ risikoreduktion (95 % CI)** | **P-værdi** |
| FTC/tenofovirdisoproxil-gruppe a | 3 / 12 (25 %) | 375 / 465 (81 %) | 90 % (56 %, 98 %) | 0,002 |
| Tenofovirdisoproxil-gruppe a | 6 / 17 (35 %) | 363 / 437 (83 %) | 86 % (67 %, 95 %) | < 0,001 |
|  | **Deltagere i adhærensdelstudiet b** | |  |  |
| **Adhærens-delstudiet** | **Placebo** | **Tenofovirdisoproxil 245 mg +kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil** | **Relativ risikoreduktion (95 % CI**) | **P-værdi** |
| Serokonverteringer / N b | 14 / 404 (3,5 %) | 0 / 745 (0 %) | 100 % (87 %, 100 %) | < 0,001 |

a ‘Case’ = personer med hiv-serokonversion; ‘Kohorte’ = 100 tilfældigt udvalgte forsøgspersoner fra hver af tenofovirdisoproxil 245 mg og kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil-grupperne. Kun case- eller kohorte-prøver fra forsøgspersoner randomiseret til enten tenofovirdisoproxil 245 mg eller kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil blev vurderet for detekterbart plasmaniveau af tenofovir.

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

Pædiatrisk population

Der er ikke udført kliniske studier med kombinationen af emtricitabin og tenofovir­disoproxil hos den pædiatriske population.

Kliniske virkning og sikkerhed ved kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil blev fastlagt ud fra studier, der er udført med emtricitabin og tenofovirdisoproxil givet som enkeltstoffer.

*Studier med emtricitabin*

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

*Studier med tenofovirdisoproxil*

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

Hos patienter, der fik tenofovirdisoproxil eller placebo, var den gennemsnitlige BMD Z-score i lænderygsøjlen -1,004 og -0,809, og den gennemsnitlige BMD Z-score i hele kroppen var henholdsvis -0,866 og -0,584 ved *baseline*. De gennemsnitlige ændringer i BMD Z-score i uge 48 (afslutningen på den dobbeltblinde fase) var -0,215 og -0,165 i lænderygsøjlen og -0,254 og -0,179 i hele kroppen for henholdsvis tenofovirdisoproxil og placebo. Gennemsnitligt var stigningen i BMD mindre i gruppen, der fik tenofovirdisoproxil, sammenlignet med placebogruppen. I uge 48 havde seks unge i gruppen, der fik tenofovirdisoproxil, og en ung i placebogruppen signifikante fald i BMD i lænderygsøjlen (defineret som fald på > 4 %). Hos de 28 patienter, der fik tenofovirdisoproxil i 96 uger, faldt BMD Z-scorerne med -0,341 i lænderygsøjlen og ‑0,458 i hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 deltog 97 behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 12 år, der havde stabil virologisk suppression med regimer indeholdende stavudin eller zidovudin. Disse patienter blev randomiseret til enten at erstatte stavudin eller zidovudin med tenofovirdisoproxil (n = 48) eller fortsætte med deres oprindelige regime (n = 49) i 48 uger. I uge 48 havde 83 % af patienterne i gruppen, der fik tenofovirdisoproxil, og 92 % af patienterne i gruppen, der fik stavudin eller zidovudin, koncentrationer af hiv 1-rna på < 400 kopier/ml. Forskellen i andelen af patienter, der fortsat havde < 400 kopier/ml i uge 48, skyldtes hovedsageligt, at flere seponerede behandlingen i gruppen, der fik tenofovirdisoproxil. Når manglende data fraregnes, havde 91 % af patienterne i gruppen, der fik tenofovirdisoproxil, og 94 % af patienterne i gruppen, der fik stavudin eller zidovudin, koncentrationer af hiv 1-rna på < 400 kopier/ml i uge 48.

Nedsat BMD er rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos patienter, der fik behandling med tenofovirdisoproxil, eller stavudin eller zidovudin, var den gennemsnitlige BMD Z-score i lænderygsøjlen -1,034 og -0,498, og den gennemsnitlige BMD Z-score i hele kroppen var henholdsvis -0,471 og -0,386 ved *baseline*. De gennemsnitlige ændringer i BMD Z-score i uge 48 (afslutningen på den randomiserede fase) var 0,032 og 0,087 i lænderygsøjlen og -0,184 og -0,027 i hele kroppen for henholdsvis tenofovirdisoproxil og stavudin eller zidovudin. Gennemsnitligt var BMD-stigningen i lænderygsøjlen i uge 48 ens i gruppen, der fik tenofovirdisoproxil, og gruppen, der fik stavudin eller zidovudin. BMD-stigningen i hele kroppen var mindre i gruppen, der fik tenofovirdisoproxil, sammenlignet med gruppen, der fik stavudin eller zidovudin. En forsøgsperson, der fik tenofovirdisoproxil, og ingen forsøgspersoner, der fik stavudin eller zidovudin, havde signifikant fald (> 4 %) i BMD i lænderygsøjlen i uge 48. BMD Z-scorerne faldt med ‑0,012 i lænderygsøjlen og med -0,338 i hele kroppen hos de 64 forsøgspersoner, der fik tenofovirdisoproxil i 96 uger. BMD Z-scorerne blev ikke blevet justeret for højde og vægt.

I studie GS-US-104-0352 fik 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofovirdisoproxil, seponeret studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofovirdisoproxil (median eksponering for tenofovirdisoproxil var 331 uger).

Sikkerheden og effekten af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos børn og unge under 12 år ved behandling af hiv 1-infektion er ikke klarlagt. Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referenceproduktet indeholdende emtricitabin og tenofovirdisoproxil i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hiv 1-infektion og til profylakse før eksponering (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Bioækvivalensen mellem én filmovertrukket tablet indeholdende kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil og én 200 mg hård kapsel emtricitabin og 245 mg én filmovertrukket tablet tenofovirdisoproxil blev fastlagt efter indgivelse af en enkelt dosis hos fastende, raske personer. Efter oral administration af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil til raske personer absorberes emtricitabin og tenofovirdisoproxil hurtigt, og tenofovirdisoproxil omdannes til tenofovir. De maksimale koncentrationer af emtricitabin og tenofovir findes i serum inden for 0,5 til 3,0 timer efter indgivelse i fastende tilstand. Administration af kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil sammen med mad forårsagede en forsinkelse på cirka tre kvarter i forhold til opnåelse af den maksimale tenofovirkoncentration og en forøgelse i tenofovirs AUC og Cmax med henholdsvis ca. 35 % og 15 %, når det blev indgivet sammen med et let måltid eller et måltid med højt fedtindhold, sammenlignet med administration i fastende tilstand. For at optimere tenofovirs absorption anbefales det, at kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil tages sammen med mad.

Fordeling

Efter intravenøs administration blev emtricitabins og tenofovirs fordelingsvolumen vurderet til at være henholdsvis ca. 1,4 l/kg og 800 ml/kg. Efter oral indgift af emtricitabin eller tenofovirdisoproxil fordeles emtricitabin og tenofovir i stort omfang i hele legemet. Emtricitabins binding til humane plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % og uafhængig af koncentrationen inden for området 0,02-200 μg/ml. Tenofovirs proteinbinding til plasma- eller serumproteiner *in vitro* var mindre end henholdsvis 0,7 og 7,2 % i tenofovir-koncentrationsområdet 0,01-25 μg/ml.

Biotransformation

Metaboliseringen af emtricitabin er begrænset. Biotransformationen af emtricitabin omfatter oxidation af thiolandelen til at danne 3'-sulfoxid-diastereomere (ca. 9 % af dosen) og konjugation med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (ca. 4 % af dosen). *In vitro*-studier har vist, at hverken tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymerne. Hverken emtricitabin eller tenofovir inhiberer *in vitro-*lægemiddel­metabolisering medieret af de vigtigste humane CYP450-isoformer, som er involveret i biotransformation af lægemidler. Yderligere, inhiberede emtricitabin ikke uridin-5'-difosfoglucuronyl-transferase, som er det enzym der er ansvarlig for glukuronidering.

Elimination

Emtricitabin udskilles primært via nyrerne med komplet genfinding af dosis opnået i urinen (ca. 86 %) og fæces (ca. 14 %). 13% af dosen af emtricitabin blev genfundet i urinen som tre metabolitter.

Den systemiske clearance af emtricitabin var i gennemsnit 307 ml/min. Efter oral administration er halveringstiden for elimination af emtricitabin ca. 10 timer.

Tenofovir udskilles primært via nyrerne både ved filtration og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80 % af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs indgift. Den tilsyneladende clearance af tenofovir var i gennemsnit ca. 307 ml/min. Renal clearance er estimeret til at være ca. 210 ml/min, hvilket overstiger den glomerulære filtrationshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af eliminationen af tenofovir. Efter peroral administration er halveringstiden for elimination af tenofovir ca. 12-18 timer.

Ældre

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier med emtricitabin eller tenofovir hos ældre (over 65 år).

Køn

Farmakokinetikken for emtricitabin og tenofovir er ens hos mænd og kvinder.

Etnisk oprindelse

Der er ikke blevet identificeret nogle afgørende kliniske farmakokinetiske forskelle på baggrund af etnicitet for emtricitabin. Farmakokinetikken for tenofovir er ikke blevet specifikt undersøgt for forskellige etniske grupper.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos børn og unge (under 18 år). *Steady state* farmakokinetik af tenofovir blev evalueret hos 8 hiv 1-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kropsvægt ≥ 35 kg og hos 23 hiv 1-inficerede børn i alderen 2 til < 12 år. Den tenofovireksponering, som blev opnået hos disse pædiatriske patienter, som fik tenofovirdisoproxil 245 mg eller 6,5 mg/kg kropsvægt tenofovirdisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg oralt dagligt, svarede til eksponeringen hos voksne, der fik 245 mg tenofovirdisoproxil en gang dagligt. Der er ikke udført farmakokinetiske studier med tenofovirdisoproxil hos børn under 2 år. Generelt er farmakokinetikken for emtricitabin hos spædbørn, børn og unge (fra 4 måneder til 18 år) ligesom hos voksne.

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data for emtricitabin og tenofovir efter co-administration af separate præparater eller som kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos patienter med nedsat nyrefunktion. De farmakokinetiske parametre blev hovedsageligt bestemt efter administration af enkeltdoser på 200 mg emtricitabin eller 245 mg tenofovirdisoproxil til ikke-hiv-inficerede patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion. Graden af nedsat nyrefunktion blev defineret i henhold til kreatininclearance ved baseline (CrCl) (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; let nedsat nyrefunktion med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30-49 ml/min og svært nedsat nyrefunktion med CrCl = 10-29 ml/min).

Den gennemsnitlige (%CV) emtricitabin-eksponering steg fra 12 (25 %) μg⋅t/ml hos personer med normal nyrefunktion til 20 (6 %) μg⋅t/ml, 25 (23 %) μg⋅t/ml og 34 (6 %) μg⋅t/ml hos patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Den gennemsnitlige (%CV) tenofovir-eksponering steg fra 2.185 (12 %) ng⋅t/ml hos personer med normal nyrefunktion til 3.064 (30 %) ng⋅t/ml, 6.009 (42 %) ng⋅t/ml og 15.985 (45 %) ng⋅t/ml hos patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Det øgede dosisinterval for kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil hos hiv 1-patienter med moderat nedsat nyrefunktion forventes at resultere i højere peak-plasmakoncentrationer og lavere Cmin-niveauer sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet *(End Stage Renal Disease, ESRD)*, som havde behov for hæmodialyse, steg lægemiddeleksponeringen betragteligt mellem dialyserne over et tidsrum på 72 timer til 53 (19 %) μg⋅t/ml for emtricitabin og over et tidsrum på 48 timer til 42.857 (29 %) ng⋅t/ml for tenofovir.

Der blev udført et lille klinisk studie for at vurdere sikkerhed, antiviral aktivitet og farmakokinetik for tenofovirdisoproxil i kombination med emtricitabin hos hiv-inficerede patienter med nedsat nyrefunktion. En undergruppe af patienter med baseline-kreatininclearance mellem 50 og 60 ml/min., som fik én daglig dosis, havde en 2-4 gange højere eksponering for tenofovir og forværrelse af nyrefunktion.

Emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetik for kombinationen af emtricitabin og tenofovirdisoproxil er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Emtricitabins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos ikke-HBV-inficerede patienter med forskellige grader af leverinsufficiens. Generelt lignede farmakokinetikken for emtricitabin hos HBV-inficerede patienter den hos raske personer og hos hiv-inficerede patienter.

En enkelt dosis på 245 mg tenofovirdisoproxil blev administreret til ikke-hiv-inficerede patienter med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring af farmakokinetikken for tenofovir hos personer med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. De gennemsnitlige (% CV) Cmax- og

AUC0-∞-værdier for tenofovir var henholdsvis 223 (34,8 %) ng/ml og 2.050 (50,8 %) ng⋅t/ml hos personer med normal leverfunktion sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2.310 (43,5 %) ng⋅t/ml hos personer med moderat nedsat leverfunktion og 305 (24,8 %) ng/ml og 2.740 (44,0 %) ng⋅t/ml hos personer med svært nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

*Emtricitabin*: Non-kliniske data for emtricitabin afdækker ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

*Tenofovirdisoproxil:* Non-kliniske studier af sikkerhedsfarmakologien for tenofovirdisoproxil afdækker ingen særlig risiko for mennesker. Studier af toksicitet efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber, ved eksponeringsniveauer højere end eller lig de kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk anvendelse, omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-fosfat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge, voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer ≥ 5 gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge, inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering (≥ 40 gange eksponeringen hos patienter). Fund i studier med rotter og aber viste, at der var en substans-relateret reduktion i den intestinale absorption af fosfat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

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

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

Studier af reproduktionstoksicitet udført med rotter og kaniner viste ingen effekt på hverken parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri- og postnatale studier af toksicitet ved doser, der var toksiske for moderen.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Mannitol

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Hydroxypropylcullulose (lav-substitueret) (E463)

Hypromellose (E464)

Natriumstearylfumerat

*Filmovertræk:*

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyseret (E1203)

Titaniumdioxid (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talcum (E553b)

Indigotin aluminiumslak (E132)

Gult jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blister: 2 år

HDPE-beholder: 2 år

Brugsstabilitet

HDPE-beholder:

60 dage efter første åbning af beholderen.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blister: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

Beholdere: Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt lukket.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

*Blister*

OPA/Alu/PVC – Aluminiumblister

OPA/Alu/PE+ tørremiddel – Alu-/PE-blister

Pakningsstørrelser: 30, 30 (30×1) og 90 filmovertrukne tabletter

*HDPE-beholdere med børnesikret lukkemekanisme*

100 ml hvid, uigennemsigtig, forstærket HPDE-beholder med 38 mm polypropylen (PP) lukning og 3 g tørremiddelbeholder.

Pakningsstørrelser: 30 stk, 90 stk (3 beholdere med30 stk), samt multipakning med 90 stk (3 pakninger med 30 stk) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83a

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55620

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. marts 2025