

PRODUKTRESUMÉ

0. D.SP.NR.

31376

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat svarende til 245 mg tenofovirdisoproxil

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 153 mg lactose og mindre end 1 mmol natrium (23 mg). Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Blå, kapselformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, på den ene side præget med ordet ‘LA49’ og almindelig på den anden side.

Den filmovertrukne tablet har en længde på 19.10 af 19.50 mm og en bredde på 8.60 af 8.90 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af HIV 1-infektion:

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Laurus filmovertrukne tabletter er indiceret i antiretroviral kombinationsbehandling af HIV 1-inficerede voksne (se pkt. 5.1).

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ filmovertrukne tabletter er også indiceret til behandling af HIV 1-inficerede unge 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):

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ filmovertrukne tabletter 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. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af HIV-infektion.

Dosering

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

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

Der findes separate præparater med emtricitabin og tenofoviridisoproxil til behandling af HIV 1-infektion, hvis det bliver nødvendigt at seponere eller ændre dosen af ét af Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ filmovertrukne tabletter indholdsstoffer. Se produktresuméerne til disse lægemidler.

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ i 12 timer efter tidspunktet, hvor dosen normalt skulle tages, skal patienten tage Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte i henhold til den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ i mere end 12 timer, og det næsten er tid til 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ filmovertrukne tabletter, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ filmovertrukne tabletter, må patienten ikke tage en ny dosis.

Særlige populationer

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

Nedsat nyrefunktion: Emtricitabin og tenofoviridisoproxil udskilles via nyrene, og eksponeringen for emtricitabin og tenofoviridisoproxil øges hos personer med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Voksne med nedsat nyrefunktion:

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 én gang dagligt (se pkt. 4.4).	Begrænsede data fra kliniske studier understøtter dosering én gang dagligt hos personer uden HIV 1-infektion med CrCl 60-80 ml/min. 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 enkelt-dosis af emtricitabin og tenofoviridisoproxil hos ikke-HIV-inficerede forsøgspersoner med varierende grader af nedsat nyrefunktion anbefales det at administrere hver 48. time (se pkt. 4.4).	Anbefales ikke til denne population.
Svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) og hæmodialysepatienter	Anbefales ikke, fordi der ikke kan opnås passende dosisreduktioner med kombinationstabletten.	Anbefales ikke til denne population.

Pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion:

Frarådes hos personer 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:

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ sikkerhed og virkning hos børn og unge under 12 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.2).

Administration

Oral administration. Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ skal helst tages sammen med mad. De filmovertrukne tabletter kan administreres umiddelbart efter, at tabletten er opløst i cirka 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

Overførsel af HIV

Selv om det er vist, at effektiv virussuppression med antiretroviral behandling reducerer risikoen for seksuel overførsel væsentligt, kan det ikke udelukkes, at der er en resterende risiko. Træf de nødvendige forholdsregler for at forhindre overførsel af HIV fra inficerede personer i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Patienter med HIV 1, som indeholder mutationer

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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

Emtricitabin/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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ -behandling, før den beskyttende virkning opnås.

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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:

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ som profylakse før eksponering.

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“.

Hvis der findes kliniske symptomer svarende til akut virusinfektion, og der er formodning om nylige (< 1 måned) eksponeringer for HIV 1, bør brugen af Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ udsættes mindst en måned og HIV 1- status bekræftes før påbegyndelse af

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ som profylakse før eksponering.

Betydning af adhærens:

Der er en stærk korrelation mellem Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ -behandlings effektivitet med hensyn til at reducere risikoen for at få HIV 1 og adhærens påvist ved målbare lægemiddelniveauer i blodet (se pkt. 5.1). Personer uden HIV 1-infektion skal med jævne mellemrum tilrådes at overholde den anbefalede daglige Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ -doseringsplan meget nøje.

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 virkningen af emtricitabin/tenofovirdisoproxil som proylakse før eksponering 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 emtricitabin/tenofovirdisoproxilens sikkerhed og virkning er ikke blevet specifikt fastslået hos patienter med kronisk HBV-infektion.

Seponering af Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“, 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 dekomensation.

Leversygdom

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil sikkerhed og virkning 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 serumfosfat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/L), eller kreatininclearance er reduceret til < 50 ml/min hos patienter, der får Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“, 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ hos patienter, hvor kreatininclearance falder til < 50 ml/min eller serumfosfat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/L). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ i tilfælde af progredierende fald i nyrefunktionen, når ingen anden årsag er blevet identificeret.

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ renale sikkerhed 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ med et forlænget doseringsinterval. Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 profylakse før eksponering

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil er ikke blevet undersøgt hos personer uden HIV 1-infektion med kreatininclearance < 60 ml/min og anbefales derfor ikke til denne population. Hvis serumfosfat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/L) eller kreatininclearance reduceret til < 60 ml/min hos en person, der får Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 brugen af Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ hos personer, hvor kreatininclearance er faldet til < 60 ml/min eller serumfosfat 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.

Indvirkning på 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).

Tenofovirdisoproxil kan også forårsage en reduktion i knoglemineraltætheden (BMD).

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

Behandling af HIV 1-infektion

I et 144-ugers kontrolleret klinisk studie (GS-99-903), hvor tenofovirdisoproxil blev sammenlignet med stavudin i kombination med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive patienter, blev der observeret små fald i knoglemineraltætheden (*bone mineral density*, BMD) i hoften og i rygsøjlen i begge behandlingsgrupper. Fald i BMD i rygsøjlen og ændringer i knoglebiomarkører i forhold til *baseline* var signifikant større i gruppen med tenofovirdisoproxil efter 144 uger. Faldet i BMD i hoften var signifikant større i denne gruppe indtil 96 uger. Der var imidlertid ingen øget risiko for frakturer eller evidens for klinisk relevante knogleabnormiteter over 144 uger i dette studie.

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 alternative behandlingsregimer generelt overvejes til patienter med osteoporose, som har en høj risiko for knoglebrud.

Profylakse før eksponering

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 *baseline* til uge 24 fra -0,4% til -1,0% i hoften, rygsøjlen, lårbenshalsen og trochanter hos mænd, der fik daglig emtricitabin/tenofovir-profylakse (n = 247) *versus* placebo (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 langtidsvirkningen af emtricitabin/tenofovir 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 emtricitabin/tenofovir ved profylakse før eksponering, kan desuden ikke fastlægges fuldt ud.

Multidisciplinær tilgang anbefales for at afveje benefit/risk-forholdet ved brugen af emtricitabin/tenofovir til behandling af HIV 1-infektion eller profylakse før eksponering, for at kunne træffe afgørelse om relevant monitorering under behandlingen (herunder beslutning om seponering) og for at overveje behovet for supplerende behandling hos den enkelte patient.

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

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 der startes på emtricitabin/tenofovir til behandling af HIV 1 eller til profylakse før eksponering, og den bør monitoreres under brugen på samme måde som hos 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 emtricitabin/tenofovir, 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 brugen af emtricitabin/tenofovir skal afbrydes. Afbrydelse af brugen af Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ frarådes hos personer under 18 år med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ bør ikke initieres hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, og Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ bør seponeres hos pædiatriske patienter, der udvikler nedsat nyrefunktion under brugen.

Indvirkning på knogler

Brug af 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 under brugen af emtricitabin/tenofovir hos en pædiatrisk patient, 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 virkning, mens der for vægtstigning 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 nukleosidanalogue *in utero* og/eller postnalt. 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-/nukleotid-analoger *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 immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Opportunistiske infektioner

HIV 1-inficerede patienter, som får Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ eller anden antiretroviral behandling, kan fortsætte med 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

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (se pkt. 4.5). Hvis samtidig brug med nefrotoksiske lægemidler ikke kan undgås, bør nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af multiple ikke-steroid 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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.

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ bør ikke administreres sammen med andre lægemidler, som indeholder emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid eller andre cytidinanaloger, såsom lamivudin (se pkt. 4.5). Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ bør ikke administreres 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 af tenofovirdisoproxil og didanosin 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ administreres sammen med en tredje nukleosidanalog.

Ældre

Emtricitabin/tenofovir disoproxil 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ til ældre mennesker.

Hjælpstoffer

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ indeholder lactose og natrium.

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Da Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ indeholder emtricitabin og tenofovir disoproxil, kan interaktioner, som er identificeret med disse lægemidler individuelt, forekomme med Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik ved *steady state* blev ikke påvirket ved samtidig administration af emtricitabin og tenofovir disoproxil *versus* administration af hvert lægemiddel alene.

In vitro og kliniske farmakokinetiske interaktionsstudier har vist en lav risiko for CYP450-medierede interaktioner, hvor emtricitabin og tenofovir disoproxil er involveret sammen med andre lægemidler.

Samtidig brug anbefales ikke

Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ bør ikke administreres samtidig med andre lægemidler, som indeholder emtricitabin, tenofovir disoproxil, tenofovirafenamid eller andre cytidinanaloger, såsom lamivudin (se pkt. 4.4). Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil.

Didanosin: Samtidig administration af Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ 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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil 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 en gang dagligt som „q.d.“). 90% konfidensinterval er vist i parenteser, hvis det er muligt.

Tabel 2: Interaktion mellem emtricitabin/tenofoviridisoproxil eller dets individuelle komponent(er) og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af emtricitabin/tenofoviridisoproxil 200 mg + 245 mg
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale lægemidler		
Proteasehæmmere		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 til ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 til ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 til ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for bivirkninger af tenofovir, herunder renale lidelser. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt	
Darunavir/ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for bivirkninger af tenofovir, herunder renale lidelser. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 til ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 til ↑ 66)	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan øge risikoen for bivirkninger af tenofovir, herunder renale lidelser. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt	
NRTIs		
Didanosin/Tenofoviridisoproxil	Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60% stigning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administration af emtricitabin/tenofoviridisoproxil og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Interaktion er ikke undersøgt	Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af emtricitabin/tenofoviridisoproxil 200 mg + 245 mg
		disse tilfælde var letale. Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin i en dosis på 400 mg dagligt er blevet forbundet med en signifikant reduktion i antallet af CD4-celler, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forøger fosforlyret (dvs. aktivt) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofoviridisoproxilbehandling er blevet forbundet med rapporter om høj forekomst af virologisk svigt for flere testede kombinationer til behandling af HIV 1-infektion.
Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% til ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 til ↓ 12) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 til ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 til ↑ 108) C _{min} : IB	Lamivudin og emtricitabin/tenofoviridisoproxil må ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.4).
Efavirenz/Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 2) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 til ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 til ↑ 22) C _{min} : IB	Dosisjustering af efavirenz er ikke nødvendig.
ANTIINFEKTIVA		
Hepatitis B-virus (HBV) antivirale midler		
Adefovirdipivoxil/ Tenofoviridisoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 til ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 0) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 til ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 til ↑ 6) C _{min} : IB	Adefovirdipivoxil og emtricitabin/tenofoviridisoproxil må ikke administreres samtidigt (se pkt. 4.4).
Antivirale midler mod hepatitis C-virus (HCV)		

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af emtricitabin/tenofovirdisoproxil 200 mg + 245 mg
<p>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</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 til ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 til ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 til ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 til ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 til ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 til ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 til ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 til ↑ 57)</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed med hyppig monitorering af nyrefunktionen, (se pkt. 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 til ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 til ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 til ↑ 63)</p>	<p>Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af emtricitabin/tenofovir disoproxil 200 mg + 245 mg
	Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 til ↑ 59) C _{max} : ↑ 64% (↑ 54 til ↑ 74) C _{min} : ↑ 59% (↑ 49 til ↑ 70)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 til ↓ 25) C _{max} : ↓ 34% (↓ 41 til ↑ 25) C _{min} : ↓ 34% (↓ 43 til ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 til ↑ 123) C _{max} : ↑ 79% (↑ 56 til ↑ 104) C _{min} : ↑ 163% (↑ 137 til ↑ 197)	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovir disoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke virkningen af bivirkninger ved tenofovir disoproxil, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af emtricitabin/tenofovirdisoproxil 200 mg + 245 mg
	C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 til ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91% (↑ 74 til ↑ 110)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 til ↑ 71) C _{max} : ↑ 61% (↑ 51 til ↑ 72) C _{min} : ↑ 115% (↑ 105 til ↑ 126)	Dosisjustering af efavirenz er ikke nødvendig. Den forøgede tenofovir-eksponering 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: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 37 til ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 til ↑ 164) C _{max} : ↑ 55% (↑ 41 til ↑ 71) C _{min} : ↑ 301% (↑ 257 til ↑	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.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af emtricitabin/tenofovirdisoproxil 200 mg + 245 mg
	<p>350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 til ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 til ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 til ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 til ↑ 48)</p>	<p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>
<p>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.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 til ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 til ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 til ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin:</p>	<p>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 tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af emtricitabin/tenofovirdisoproxil 200 mg + 245 mg
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 til ↑ 44) C _{max} : ↑ 55% (↑ 45 til ↑ 66) C _{min} : ↑ 52% (↑ 45 til ↑ 59)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 til ↓ 22) C _{max} : ↓ 41% (↓ 51 til ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% (↓ 41 til ↓ 17) C _{min} : ↑ 63% (↑ 43 til ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% (↑ 27 til ↑ 57) C _{min} : ↔	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.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovireksponering kan forstærke bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af emtricitabin/tenofoviridisoproxil 200 mg + 245 mg
	<p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 til ↑ 48)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 til ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 til ↑ 79)</p>	<p>bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 til ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 til ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 til ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 til ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 til ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 til ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 til ↑</p>	<p>Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes at reducere plasmakoncentrationen af velpatasvir. Samtidig administration af sofosbuvir/velpatasvir og regimer indeholdende efavirenz frarådes.</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af emtricitabin/tenofovirdisoproxil 200 mg + 245 mg
	143)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 til ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 til ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 til ↑ 92)</p>	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.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔</p>	<p>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.</p> <p>Kombinationen skal anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af nyrefunktionen</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af emtricitabin/tenofovirdisoproxil 200 mg + 245 mg
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 60% C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	(se.pkt. 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 til ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 til ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 til ↑ 45) C _{min} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ribavirin/Tenofovir disoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 til ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 til ↑ 1) C _{min} : IB	Dosisjustering af ribavirin er ikke nødvendig.
Antivirale midler mod herpesvirus		
Famciclovir/Emtricitabin	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 til ↑ 11) C _{min} : IB Emtricitabin:	Dosisjustering af famciclovir er ikke nødvendig.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} med 90% konfidensintervaller hvis muligt (mekanisme)	Anbefaling vedr. samtidig administration af emtricitabin/tenofoviridisoproxil 200 mg + 245 mg
	AUC: ↓ 7% (↓ 13 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 til ↑ 1) C _{min} : IB	
Antimykobakterielle midler		
Rifampicin/Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 til ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 til ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 til ↓ 9)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ORALE KONTRACEPTIVA		
Norgestimat/Ethinylestradiol/ Tenofoviridisoproxil	Norgestimat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 til ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 til ↑ 24) C _{min} : IB Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 til ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 til ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 til ↑ 6)	Dosisjustering af norgestimat/ethinylestradiol er ikke nødvendig.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Tacrolimus/Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 til ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 til ↑ 9) C _{min} : IB Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 til ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 til ↓ 5) C _{min} : IB Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 27) C _{min} : IB	Dosisjustering af tacrolimus er ikke nødvendig.
NARKOTISKE ANALGETIKA	Methadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 til ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 til ↑ 14) C _{min} : 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 gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen

misdannelse eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Dyrestudier med emtricitabin og tenofoviridisoproxil indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ derfor overvejes under graviditet.

Amning

Emtricitabin og tenofovir udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af emtricitabin og tenofovir på det ammede barn. Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ bør derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af HIV til spædbørn anbefales det generelt, at HIV-inficerede kvinder under ingen omstændigheder ammer deres børn.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger af emtricitabin eller tenofoviridisoproxil på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Personer i behandling bør dog underrettes om, at svimmelhed er blevet indberettet som en bivirkning både under behandling med emtricitabin og med tenofoviridisoproxil.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

HIV 1-infektion: I et åbent, randomiseret klinisk studie hos voksne (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 tenofoviridisoproxil, kvalme (12 %) og diarré (7 %). Emtricitabins og tenofoviridisoproxils sikkerhedsprofiler i denne studie svarede til de tidligere erfaringer med disse komponenter, når disse var blevet administreret sammen med andre antiretrovirale stoffer.

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

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, som blev anset for i det mindste at have en mulig forbindelse til behandlingen med indholdsstofferne i emtricitabin/tenofovir fra kliniske studier og erfaringer hos HIV 1-inficerede patienter efter markedsføring er opført i Tabel 3, nedenfor, efter systemorganklasse og frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvens er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eller sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tabel 3: Resumé af bivirkninger forbundet med de individuelle komponenter af emtricitabin/tenofoviridisoproxil baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
<i>Blod og lymfesystem:</i>		
Almindelig:	neutropeni	
Ikke almindelig:	anæmi ²	
<i>Immunsystemet:</i>		
Almindelig:	allergiske reaktioner	
<i>Metabolisme og ernæring:</i>		
Meget almindelig:		hypofosfatæmi ¹
Almindelig:	hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi	
Ikke almindelig:		hypokaliæmi ¹
Sjælden:		laktatacidose
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>		
Almindelig:	insomnia, unormale drømme	
<i>Nervesystemet:</i>		
Meget almindelig:	hovedpine	svimmelhed
Almindelig:	svimmelhed	hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>		
Meget almindelig:	diarré, kvalme	diarré, opkastning, kvalme
Almindelig:	forhøjet amylase herunder forhøjet pancreasamylase, forhøjet serum-lipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi	abdominalsmerter, abdominal distension, flatulens
Ikke almindelig:		pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>		
Almindelig:	forhøjet serum-aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller forhøjet serum-alanin-aminotransferase (ALAT), hyperbilirubinæmi	forhøjede aminotransferaser
Sjælden:		steatosis hepatis, hepatitis
<i>Hud og subkutane væv:</i>		
Meget almindelig:		udslæt
Almindelig:	vesikulobulløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (øget pigmentering) ²	
Ikke almindelig:	angioødem ³	
Sjælden:		angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>		
Meget almindelig:	forhøjet kreatinkinase	
Ikke almindelig:		rabdomyolyse ¹ , muskelsvækkelse ¹
Sjælden:		osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer) ^{1,3} , myopati ¹

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
<i>Nyrer og urinveje:</i>		
Ikke almindelig:		øget 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
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>		
Meget almindelig:		asteni
Almindelig:	smarter, 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 til stede.

² Anæmi var almindelig og misfarvning af huden (øget pigmentering) var meget almindelig, når emtricitabin blev administreret 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 programmet for forlænget adgang til tenofoviridisoproxil. 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 tenofoviridisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n = 7.319).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat nyrefunktion: Da Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). Proximal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofoviridisoproxil. Hos nogle HIV 1-inficerede patienter returnerede kreatininclearance imidlertid ikke helt til *baseline*-niveauet, trods seponering af tenofoviridisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline* eller fremskreden HIV-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofoviridisoproxil (se pkt. 4.4).

Laktatacidose

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofoviridisoproxil alene eller sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekomenseret leversygdom, eller patienter, som samtidig får lægemidler, der vides at forårsage laktatacidosis, har øget risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofoviridisoproxil, herunder letale resultater. *Interaktion med didanosin:* Samtidig administration af tenofoviridisoproxil og didanosin anbefales ikke, da det resulterer i en stigning i systemisk eksponering for didanosin på 40-60%, hvilket kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.5). Der er rapporteret sjældne tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale.

Metaboliske parametre: Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige 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 set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

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

Pædiatrisk population

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. Udover 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 tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil (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 tenofoviridisoproxil, svarede til dem, der blev observeret i kliniske studier af tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil, 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 tenofoviridisoproxil, 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

Personer med nedsat nyrefunktion: Da tenofovirdisoproxil kan forårsage nefrotoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos alle voksne med nedsat nyrefunktion, som får Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ frarådes hos personer under 18 år med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Patienter, som både er inficerede med HIV/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. Sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal personen monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8), og der skal gives understøttende 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

5.0 Farmakoterapeutisk klassifikation:

Antivirale midler til systemisk brug; antivirale midler til behandling af HIV-infektioner, kombinationer.
ATC-kode: J05AR03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Emtricitabin er en nukleosidanalogue af cytidin. Tenofovirdisoproxil omdannes *in vivo* til tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat-(nukleotid)-analogue af adenosinmonophosphat. Både emtricitabin og tenofovir har aktivitet, som er specifik mod human immunodefekt virus (HIV 1 og HIV 2) og hepatitis B-virus.

Emtricitabin og tenofovir fosforyleres af cellezymer til at danne henholdsvis emtricitabintriphosphat og tenofovirdiphosphat. Studier *in vitro* har vist, at både emtricitabin og tenofovir kan fosforyleres fuldstændigt, når de kombineres i celler. Emtricitabintriphosphat og tenofovirdiphosphat hæmmer kompetitivt HIV 1-revers transkriptase, hvilket resulterer i dna-kædeblokering.

Både emtricitabintriphosphat og tenofovirdiphosphat er svage hæmmere af mammalian dna-polymeraser, og der var intet tegn på toksicitet over for mitokondrier *in vitro* eller *in vivo*.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Synergistisk antiviral aktivitet sås med kombinationen af emtricitabin og tenofovir *in vitro*. Additive til synergistiske virkninger observeredes i kombinationsstudier med proteasehæmmere og med nukleosid- og non-nukleosid-analogue hæmmere af HIV-revers transkriptase.

Resistens

In vitro: Der er observeret resistens *in vitro* og hos nogle HIV 1-inficerede patienter på grund af 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 beholdt følsomhed over for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin. K65R-mutationen kan desuden udsøges 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 har K65R-mutationer. Desuden er en K70E-substitution i HIV 1-revers transkriptase blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for abacavir, emtricitabin, lamivudin og tenofovir på lavt niveau. HIV 1, der eksprimerede 3 eller flere thymidin-analog-forbundne mutationer (TAMs), som omfattede enten M41L- eller L210W-revers transkriptasemutation, udviste reduceret følsomhed over for tenofovirdisoproxil.

In vivo – behandling af HIV: I et åbent, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934) med antiretroviral-naive patienter blev der foretaget genotypebestemmelser på plasma-HIV 1-isolater 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 hos 2/19 (10,5%) af de isolater, der blev analyseret fra patienter i emtricitabin/tenofovirdisoproxil/efavirenz-gruppen og hos 10/29 (34,5%) af de isolater, der blev analyseret fra lamivudin/zidovudin/efavirenz-gruppen (p-værdi < 0,05 Fisher's Exact test, her sammenligning af alle patienterne fra henholdsvis emtricitabin+tenofovirdisoproxil-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen).
- Ingen analyseret virus 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 emtricitabin/tenofovir -gruppen 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 tenofoviridisoproxil 245 mg-gruppen, og M184V-mutationen (forbundet med resistens over for emtricitabin) blev påvist i HIV hos 1 ud af 3 forsøgspersoner i emtricitabin/tenofovir -gruppen.

Kliniske data

Behandling af HIV 1-infektion: I et åbent, randomiseret, klinisk studie (GS-01-934) fik antiretroviral-naive voksne patienter, inficeret med HIV 1, et regime med enten emtricitabin, tenofoviridisoproxil og efavirenz en gang daglig (n = 255) eller en kombinationsformulering med lamivudin og zidovudin administreret to gange daglig og efavirenz en gang daglig (n = 254). Patienterne i emtricitabin- og tenofoviridisoproxil-gruppen fik emtricitabin/tenofovir og efavirenz fra uge 96 til uge 144. Ved *baseline* havde de randomiserede grupper nogenlunde samme mediane plasma HIV 1-rna (5,02 og 5,00 log₁₀ kopier/mL) og CD4-tal (233 og 241 celler/mm³). De primære virkningsendepunkter i dette studiet var at opnå og vedligeholde bekræftede HIV 1-rna-koncentrationer < 400 kopier/mL i 48 uger. Sekundære virkningsanalyser i løbet af 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*.

En sammenligning af de primære endepunkter-data fra uge 48 viste, at kombinationen af emtricitabin, tenofoviridisoproxil og efavirenz gav bedre antiviral virkning end kombinationsformuleringen med lamivudin og zidovudin og efavirenz. Dette vises i Tabel 4. De sekundære endepunkter-data fra uge 144 vises også i Tabel 4.

Tabel 4: 48- og 144-ugers data vedrørende virkning fra studie GS-01-934, hvor emtricitabin, tenofoviridisoproxil og efavirenz blev administreret til antiretroviral-naive patienter med HIV 1.

	GS-01-934 Behandling i 48 uger		GS-01-934 Behandling i 144 uger	
	Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil+ efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+efavirenz	Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil+ 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%)	
Middel ændring fra <i>baseline</i> i CD4-celletal (celler/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-værdi	0,002 ^a		0,089 ^a	
Forskel (95%CI)	32 (9 til 55)		41 (4 til 79)	

* Patienter, som fik emtricitabin, tenofoviridisoproxil og efavirenz, fik emtricitabin/tenofovir 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* (tiden til tab af virologisk respons)

a: Van Elteren-test

I et randomiseret, klinisk studie (M02-418) blev 190 antiretroviral-naive voksne behandlet en gang daglig med emtricitabin og tenofoviridisoproxil i kombination med lopinavir/ritonavir administreret en eller to gange daglig. I uge 48 af behandlingen udviste 70% og 64% af patienterne HIV 1-rna < 50 kopier/mL med henholdsvis en og to gange daglig behandling med lopinavir/ritonavir. Middelændringerne i CD4-celletallet fra *baseline* var henholdsvis +185 celler/mm³ og +196 celler/mm³.

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

Profylakse for eksponering: iPrEx-studiet (CO-US-104-0288) evaluerede emtricitabin/tenofovir *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 = 1248)	emtricitabin/ tenofoviridisoproxil roxil (n = 1251)
Alder (år), gennemsnit (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Race, N (%)		
Sort/afroamerikaner	97 (8)	117 (9)
Hvid	208 (17)	223 (18)
Blandet/anden	878 (70)	849 (68)
Asiater	65 (5)	62 (5)
Spansk/latinamerikansk etnicitet, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksuelle risikofaktorer ved screening		
Antal partnere i de forudgående 12 uger, middel (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI forudgående 12 uger, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI med HIV+ (er ukendt status) partner forudg. 6 mdr., N (%)	1009 (81)	992 (79)
Involveret i transaktionssex forudg. 6 mdr., N (%)	510 (41)	517 (41)
Kendt HIV+ partner sidste 6 mdr., N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfilis seroreaktivitet, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serumpåvist herpes simplex virus type 2 infektion, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Urin-leukocytetase-positiv, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = ubeskyttet receptivt analt samleje

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

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

	Placebo	emtricitabin/tenofoviridisoproxil	P-værdi ^{a, b}
mITT-Analyse			
Serokonverteringer / N	83 / 1217	48 / 1224	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	

Relativ risikoreduktion (95% CI) ^b	52% (28%; 68%)	0,0349
---	----------------	--------

^a P-værdier efter logrank test. P-værdien for URAI henviser til den nulhypotese, 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: Virkning og adhærens i studie CO–US–104–0288 (iPrEx, matchet case-kontrolanalyse)

Kohorte	Lægemiddel Detekteret	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 for hændelsen (post-*baseline*) serokonvertering fra den dobbeltblinde behandlingsperiode og igennem den otte uger lange opfølgingsperiode. Kun prøver fra forsøgspersoner, der blev randomiseret til emtricitabin/tenofovir blev vurderet for detekterbare plasma- eller intracellulære tenofoviridisoproxil-DP-niveauer.

Det kliniske studie Partners PrEP (CO-US-104-0380) evaluerede emtricitabin/tenofoviridisoproxil, tenofoviridisoproxil 245 mg og placebo hos 4.758 forsøgspersoner fra Kenya eller Uganda, som ikke var inficeret med HIV, og som var i serodiskordante heteroseksuelle 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 = 1584)	Tenofovir- disoproxil 245 mg (n = 1584)	emtricitabin/ tenofovir disoproxil (n = 1579)
Alder (år), Median (1. kvartil, 3. kvartil)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Køn, N (%)			
Mænd	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Kvinder	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Vigtigste parkarakteristika, N (%) eller Median (1. kvartil, 3. kvartil)			
Gift med studiepartner	1552 (98)	1543 (97)	1540 (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 emtricitabin/tenofovir-eksponering og forekomsten af HIV 1-serokonvertering hos kvinder var 0,95/100 personår med emtricitabin/tenofoviridisoproxil-eksponering. Virkning 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	Tenofovir- disoproxil 245 mg)	emtricitabin/ tenofovirdisoproxil
Serokonverteringer / N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
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 forsøgsmedicin 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	Kohorte	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
Adhærens-Delstudie	Deltagere i Adhærensdelstudiet ^b		Relativ Risikoreduktion (95% CI)	P-værdi
	Placebo	Tenofovir disoproxil 245mg +emtricitabin/tenof ovir		
Serokonverteringer / N ^b	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a 'Case' = personer med HIV-serokonvertering; 'Kohorte' = 100 tilfældigt udvalgte forsøgspersoner fra hver af tenofovirdisoproxil 245 mg- og emtricitabin/tenofovir -grupperne. Kun case- eller kohorte-prøver fra forsøgspersoner randomiseret til enten tenofovirdisoproxil 245 mg eller emtricitabin/tenofovir blev vurderet for deterbart plasmaniveau af tenofovir.

^b Deltagere i delstudiet modtog aktiv adhærensmonitorering, f.eks. uanmeldt hjemmebesøg og pilletælling, samt rådgivning i at forbedre kompliance med studiemedicinen.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos børn under 12 år er ikke klarlagt.

Behandling af HIV 1-infektion hos den pædiatriske population

Der er ikke udført kliniske studier med emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos den pædiatriske population med HIV 1-infektion.

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil kliniske virkning og sikkerhed 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 \leq 400 kopier/ml, og 77 % opnåede \leq 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).

Profylakse før eksponering hos den pædiatriske population

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil sikkerhed og virkning ved profylakse før eksponering hos unge som adhærer til daglig dosering forventes at være den samme som for voksne med det samme adhæringsniveau. De potentielle virkninger på nyrer og knogler ved langtidsbrug af emtricitabin/tenofovir til profylakse før eksponering hos voksne er uvis (se pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Bioækvivalensen mellem én emtricitabin/tenofovirdisoproxil filmovertrukket tablet og en emtricitabin 200 mg hård kapsel og en tenofovirdisoproxil 245 mg filmovertrukket tablet blev fastlagt efter administration af en enkelt dosis hos fastende, sunde personer. Efter oral administration

af emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos sunde personer absorberes emtricitabin og tenofovirdisoproxil hurtigt, og tenofovirdisoproxil omdannes til tenofovir. Maksimale koncentrationer af emtricitabin og tenofovir ses i serum inden for 0,5 til 3,0 timer efter administration i fastende tilstand. Administration af emtricitabin/tenofovirdisoproxil sammen med mad gav en forsinkelse på cirka tre kvarter i forhold til opnåelse af maksimale tenofovirkoncentration og en forøgelse i tenofovirs AUC og C_{max} med henholdsvis ca. 35% og 15%, når det blev administreret 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 Emtricitabin/Tenofovir disoproxil „Laurus“ helst tages sammen med mad.

Fordeling

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

Biotransformation

Emtricitabins metabolisme er begrænset. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolandelen til at danne 3'-sulfoxid-diastereomere (ca. 9% af dosen) og forbindelse med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (ca. 4% af dosen). *In vitro*-studier har afgjort, at hverken tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Hverken emtricitabin eller tenofovir hæmmede *in vitro* lægemiddelmetaboliseringen medieret af en hvilken som helst af de CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformationen. Endvidere hæmmede emtricitabin ikke uridin-5'-diphosphoglucuronyl-transferase, det enzym, som er ansvarlig for glukuronidering.

Elimination

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrerne med komplet genfindning af dosis opnået i urinen (ca. 86%) og fæces (ca. 14%). 13% af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min. Efter oral administration er emtricitabins eliminationshalveringstid ca. 10 timer.

Tenofovir udskilles primært af nyrerne både ved filtration og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80% af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs administration. Tenofovirs tilsyneladende clearance var i gennemsnit ca. 307 ml/min. Renal clearance er beregnet til at være ca. 210 ml/min, hvilket er over den glomerulære filtrationshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af tenofovirs elimination. Efter oral administration er tenofovirs eliminationshalveringstid ca. 12 til 18 timer.

Ældre

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

Køn

Emtricitabins og tenofovirs farmakokinetik er ens hos mænd og kvinder.

Etnisk oprindelse

Der er ikke blevet identificeret klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle på grund af etnicitet for emtricitabin. Tenofovirs (administreret som tenofovirdisoproxil) farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos forskellige etniske grupper.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med emtricitabin/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 emtricitabins farmakokinetik hos spædbørn, børn og unge (fra 4 måneder til 18 år) som hos voksne.

Farmakokinetikken af emtricitabin og tenofovir (administreret som tenofovirdisoproxil) forventes at være den samme hos HIV 1-inficerede og ikke-inficerede unge, når dette baseres på sammeeksponering over for emtricitabin og tenofovir hos HIV 1-inficerede unge og voksne samt ved samme eksponering over for emtricitabin og tenofovir hos HIV 1-inficerede og ikke-inficerede voksne.

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data for emtricitabin og tenofovir efter samtidig administration i form af separate præparater eller i form af emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos patienter med nedsat nyrefunktion. Farmakokinetiske parametre blev hovedsageligt bestemt efter administration af enkelte doser 200 mg emtricitabin eller 245 mg tenofovirdisoproxil til ikke-HIV-inficerede forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion. Graden af nedsat nyrefunktion blev defineret i henhold til kreatininclearance (CrCl) ved baselinie (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 (% variationskoefficient) emtricitabineksponering steg fra 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$ hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion til 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$ og 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$ hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Den gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovireksponering steg fra 2.185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$ hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion til 3.064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$, 6.009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$ og 15.985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$ hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Det øgede dosisinterval for emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos HIV 1-inficerede patienter med moderat nedsat nyrefunktion forventes at resultere i højere peak-plasmakoncentrationer og lavere C_{min} -niveauer sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Hos forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadiet (End Stage Renal Disease, ESRD), som havde behov for hæmodialyse, steg lægemiddelkoncentrationen betragteligt imellem dialyserne over et tidsrum på 72 timer til 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$ og tenofovirs koncentration steg over et tidsrum på 48 timer til 42.857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{t}/\text{mL}$.

En lille klinisk studie blev udført for at vurdere sikkerhed, antiviral aktivitet og farmakokinetik

for tenofoviridisoproxil i kombination med emtricitabin hos HIV-inficerede patienter med nedsat nyrefunktion. En undergruppe af patienterne med *baseline*-kreatininclearance mellem 50 og 60 ml/min, som fik én daglig dosis, havde en 2-4 gange højere eksponering for tenofovir og desuden forværring af nyrefunktionen.

Farmakokinetikken af emtricitabin og tenofovir (administreret som tenofoviridisoproxil) 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

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil farmakokinetik er ikke undersøgt hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion.

Emtricitabins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos ikke-HBV-inficerede patienter med forskellige grader af leverinsufficiens. Generelt lignede emtricitabins farmakokinetik hos HBV-inficerede patienter den hos raske forsøgspersoner og hos HIV-inficerede patienter.

En enkelt dosis af 245 mg tenofoviridisoproxil blev administreret til ikke-HIV-inficerede forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til

Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring i tenofovirs farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. Tenofovirs gennemsnitlige (% variationskoefficient) C_{max} - og $AUC_{0-\infty}$ -værdier var henholdsvis 223 (34,8%) ng/mL og 2.050 (50,8%) ng•t/mL hos forsøgspersoner med normal leverfunktion sammenlignet med 289 (46,0%) ng/mL og 2.310 (43,5%) ng•t/mL hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og 305 (24,8%) ng/mL og 2.740 (44,0%) ng•t/mL hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Emtricitabin: Prækliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Tenofoviridisoproxil: Prækliniske studier af sikkerhedsfarmakologi for tenofoviridisoproxil viser ingen speciel risiko for mennesker. Resultater fra studier af toksicitet efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk anvendelse omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-phosphat-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 ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af fosfat med mulig, sekundær reduktion af BMD.

Studier af genotoksicitet viste positive resultater i *in vitro*-muselymfomanalysen, 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*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

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

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofoviridisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i et peri- og postnalt toksicitetsstudie ved doser, der var toksiske for moderen.

Kombination af emtricitabin og tenofoviridisoproxil: 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 virkninger, sammenlignet med studier med de separate indholdsstoffer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Overtræk:

Hypromellose
Lactosemonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin
Indigo carmine aluminum lake (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Filmovertrukne tabletter fås i (HDPE)-tabletbeholder med børnesikret lukke af polypropylen. Hvertabletbeholder indeholder silicagel-tørremiddel, der skal blive i tabletbeholderen, for at beskytte dine tabletter. Silicagel-tørremidlet er i en separat dåse og må ikke sluges. Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

Pakke med 30 filmovertrukne tabletter (1 flaske med 30 tabletter)

Pakke med 60 filmovertrukne tabletter (2 flaske med 30 tabletter)
Pakke med 90 filmovertrukne tabletter (1 flaske med 90 tabletter)
Pakke med 90 filmovertrukne tabletter (3 flaske med 30 tabletter)

OPA-Al-PVC/Al Blisterpakninger

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige: 10, 28, 30, 30x1 (enhedsdosis), 60, 60x1 (enhedsdosis), 84, 90, 90x1 (enhedsdosis), 100 and 100 x 1 (enhedsdosis) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Laurus Generics GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1
22767 Hamburg
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

61854

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

19. december 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

19.02.2021