

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva 200 mg/10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 200 mg emtricitabin och 10 mg tenofoviralafenamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Grå, oval filmdragerad tablett med dimensionerna 12,5 × 6,4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är avsett att användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion hos vuxna och ungdomar (i åldern 12 år och äldre som väger minst 35 kg) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Dosering

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva ska administreras i enlighet med tabell 1.

Tabell 1: Dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva utifrån det tredje läkemedlet i hiv-behandlingen

Dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva	Tredje läkemedlet i hiv-behandlingen (se avsnitt 4.5)
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva 200/10 mg en gång dagligen	Atazanavir med ritonavir eller kobicistat Darunavir med ritonavir eller kobicistat ¹ Lopinavir med ritonavir
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva 200/25 mg en gång dagligen	Dolutegravir, efavirenz, maravirok, nevirapin, rilpivirin, raltegravir

¹ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva 200/10 mg i kombination med darunavir 800 mg och kobicistat 150 mg, administrerat som tablett med fast doskombination, studerades hos behandlingsnaiva försökspersoner, se avsnitt 5.1.

Missade doser

Om en patient kommer ihåg en missad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva inom 18 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska patienten ta Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar

en dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva med mer än 18 timmar, ska patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter att ha tagit Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva ska en ny tablett tas.

Äldre

Ingen dosjustering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva krävs för vuxna eller ungdomar (12 år och äldre som väger minst 35 kg) med beräknat kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva bör avbrytas hos patienter med beräknad CrCl som sjunker under 30 ml/min under behandlingen (se avsnitt 5.2).

Ingen dosjustering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva krävs hos vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min), som står på kronisk hemodialys. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva bör dock i regel undvikas hos dessa patienter men kan användas om de potentiella fördelarna anses uppväga de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.2). Under hemodialysdagarna bör Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva administreras efter att hemodialysbehandlingen slutförts.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva bör undvikas hos patienter med beräknad CrCl ≥ 15 ml/min och <30 ml/min, eller <15 ml/min, som inte står på kronisk hemodialys, eftersom säkerheten av emtricitabin och tenofoviralafenamid kombinationen inte har fastställts i dessa populationer.

Inga data finns tillgängliga för att utföra dosrekommendationer hos barn yngre än 18 år med terminal njursvikt.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva krävs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för emtricitabin och tenofoviralafenamid kombinationen för barn yngre än 12 år, eller som väger < 35 kg, har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva ska tas en gång dagligen med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Det rekommenderas att den filmdragerade tabletten inte tuggas eller krossas på grund av den bittra smaken.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B- eller C-virus

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Säkerhet och effekt för emtricitabin och tenofoviralfenamid kombinationen hos patienter med samtidig infektion med hiv-1 och hepatit C-virus (HCV) har inte fastställts.

Tenofoviralfenamid är aktivt mot hepatit B-virus (HBV). Utsättande av behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion som avbryter behandling med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva ska övervakas noggrant med både kliniska och laboratoriemässiga kontroller åtminstone under flera månader efter avslutad behandling.

Leversjukdom

Säkerhet och effekt av emtricitabin och tenofoviralfenamid kombinationen har inte fastställts hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hos patienter med tidigare leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter ska övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos sådana patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel inkluderar cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling satts in.

Patienter med hiv-1 mutationsstammar

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva ska undvikas hos antiretroviralerfarna patienter som har hiv-1-stammar med K65R-mutationen (se avsnitt 5.1).

Terapi med tre nukleosidanaloger

Höga frekvenser av virologisk svikt och resistensutveckling i ett tidigt skede har rapporterats vid kombination av tenofovirdisoproxil med lamivudin och abakavir eller med lamivudin och didanosin som behandling en gång dagligen. Samma problem kan därför ses om Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva administreras med en tredje nukleosidanalog.

Opportunistiska infektioner

Patienter som får Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva eller någon annan antiretroviral terapi kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hiv-infektionen. Dessa patienter ska därför kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådas att söka läkare vid ledvärk och smärta, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Njurtoxicitet

Fall av njurfunktionsnedsättning, inklusive akut njursvikt och proximal njurtubulopati har rapporterats efter marknadsintroduktion för produkter som innehåller tenofoviralafenamid. En potentiell risk för njurtoxicitet, även vid de låga nivåer av tenofovir som ses vid behandling med tenofoviralafenamid, kan inte uteslutas vid kronisk exponering (se avsnitt 5.3).

Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter innan eller i samband med att behandling med emtricitabin och tenofoviralamid kombinationen påbörjas, samt övervakas under behandlingen hos alla patienter enligt kliniskt behov. Utsättande av emtricitabin och tenofoviralamid kombinationen ska övervägas för alla patienter vars njurfunktion sjunker i kliniskt signifikant omfattning eller som utvecklar tecken på rubbningar i proximala njurtubuli.

Patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva bör i regel undvikas, men kan användas hos vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min) som står på kronisk hemodialys, om de potentiella fördelarna uppväger de potentiella riskerna (se avsnitt 4.2). I en studie av emtricitabin + tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat, som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) hos hiv-1-infekterade vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min) som står på kronisk hemodialys, bibehölls effekten i 48 veckor men emtricitabinexponeringen var betydligt högre än hos patienter med normal njurfunktion. Även om inga nya säkerhetsrisker identifierades förblir konsekvenserna av ökad exponering för emtricitabin osäkra (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Samtidig administrering av andra läkemedel

Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva rekommenderas inte med vissa antiepileptika (t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital och fenytoin), antimykobakteriella

medel (t.ex. rifampicin, rifabutin, rifapentin), johannesört och andra hiv-proteashämmare (PI) än atazanavir, lopinavir och darunavir (se avsnitt 4.5).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva ska inte ges samtidigt med läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid, tenofovirdisoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva ska inte ges samtidigt med läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid, tenofovirdisoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Emtricitabin

In vitro-studier och kliniska farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att risken för CYP-medierade interaktioner mellan emtricitabin och andra läkemedel är liten. Samtidig administrering av emtricitabin med läkemedel som elimineras via aktiv tubulär sekretion kan öka koncentrationen av emtricitabin och/eller det samtidigt administrerade läkemedlet. Läkemedel som minskar njurfunktionen kan öka koncentrationen av emtricitabin.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid transporteras av P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Läkemedel som i hög grad påverkar P-gp och BCRP-aktivitet kan leda till förändringar av tenofoviralafenamids absorption. Läkemedel som inducerar P-gp-aktivitet (t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) förväntas minska absorptionen av tenofoviralafenamid, med minskad plasmakoncentration av tenofoviralafenamid som följd, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva och resistensutveckling. Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva med andra läkemedel som hämmar P-gp och BCRP-aktivitet (t.ex. kobicistat, ritonavir, ciklosporin) förväntas öka absorptionen och plasmakoncentrationen av tenofoviralafenamid. Baserat på data från en *in vitro*-studie förväntas inte samtidig administrering av tenofoviralafenamid och xantinoxidashämmare (t.ex. feboxustat) öka den systemiska exponeringen för tenofovir *in vivo*.

Tenofoviralafenamid är inte en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det är inte en hämmare eller inducerare av CYP3A *in vivo*. Tenofoviralafenamid är ett substrat för OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro*. Distributionen av tenofoviralafenamid i kroppen kan påverkas av aktivitet av OATP1B1 och OATP1B3.

Övriga interaktioner

Tenofoviralafenamid är inte hämmare av humant uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT) 1A1 *in vitro*. Det är inte känt om tenofoviralafenamid är hämmare av andra UGT-enzymmer. Emtricitabin hämmade inte glukuronideringsreaktionen hos ett icke-specifikt UGT-substrat *in vitro*.

Interaktioner mellan komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva och läkemedel som potentiellt administreras samtidigt visas i tabell 2 (ökning visas som ”↑”, minskning som ”↓”, oförändrat som “↔”). De interaktioner som beskrivs är baserade på studier utförda med emtricitabin och tenofoviralamidfumarat kombinationen eller med komponenterna i kombinationen som enskilda

preparat och/eller i kombination, eller är möjliga läkemedelsinteraktioner som kan uppkomma med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva.

Tabell 2: Interaktioner mellan de enskilda komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antimykotika		
Ketokonazol Itrakonazol	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Samtidig administrering med ketokonazol eller itraconazol, som är potenta P-gp-hämmare, förväntas öka plasmakoncentrationen av tenofovir alafenamid.	Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är 200/10 mg en gång dagligen.
Flukonazol Isavukonazol	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Samtidig administrering med flukonazol eller isavukonazol kan öka plasmakoncentrationen av tenofovir alafenamid.	Dosera Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2).
Antimykobakteriella medel		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Samtidig administrering med rifampicin, rifabutin och rifapentin, som alla är P-gp-inducerare, kan minska plasmakoncentrationerna av tenofovir alafenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling.	Samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva och rifabutin, rifampicin eller rifapentin rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Läkemedel mot hepatit C-virus		
Ledipasvir (90 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen), emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralafenamid (10 mg en gång dagligen) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Ingen dosjustering av ledipasvir eller sofosbuvir krävs. Dosera Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2).
Ledipasvir (90 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen), emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralafenamid (25 mg en gång dagligen) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Ingen dosjustering av ledipasvir eller sofosbuvir krävs. Dosera Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)/ velpatasvir (100 mg en gång dagligen), emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralafenamid (10 mg en gång dagligen) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Ingen dosjustering av sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir krävs. Dosera Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2).
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg en gång dagligen) ⁷ / emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralafenamid (10 mg en gång dagligen) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg en gång dagligen) ⁷ / emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofovir alafenamid (25 mg en gång dagligen) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Ingen dosjustering av sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir krävs. Dosera Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2).
ANTIRETROVIRALA MEDEL		
Hiv-proteashämmare		
Atazanavir/kobicistat (300 mg/ 150 mg en gång dagligen), tenofovir alafenamid (10 mg)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är 200/10 mg en gång dagligen.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg en gång dagligen), tenofovir alafenamid (10 mg)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är 200/10 mg en gång dagligen.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Darunavir/kobicistat (800/150 mg en gång dagligen), tenofovir alafenamid (25 mg en gång dagligen) ⁵	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är 200/10 mg en gång dagligen.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg en gång dagligen), tenofovir alafenamid (10 mg en gång dagligen)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är 200/10 mg en gång dagligen.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg en gång dagligen), tenofovir alafenamid (10 mg en gång dagligen)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är 200/10 mg en gång dagligen.
Tipranavir/ritonavir	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Tipranavir/ritonavir resulterar i P-gp-induktion. Tenofovir alafenamid exponeringen förväntas minska när tipranavir/ritonavir används i kombination med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva.	Samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva rekommenderas inte.
Andra proteashämmare	Effekten är okänd.	Det finns inga data tillgängliga för att fastställa doseringsrekommendationer för samtidig administrering med andra proteashämmare.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Andra hiv-antiretrovirala medel		
Dolutegravir (50 mg en gång dagligen), tenofovir alafenamid (10 mg en gång dagligen) ³	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är 200/25 mg en gång dagligen.
Rilpivirin (25 mg en gång dagligen), tenofovir alafenamid (25 mg en gång dagligen)	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är 200/25 mg en gång dagligen.
Efavirenz (600 mg en gång dagligen), tenofovir alafenamid (40 mg en gång dagligen) ⁴	Tenofovir alafenamid: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är 200/25 mg en gång dagligen.
Maravirok Nevirapin Raltegravir	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Exponeringen av tenofovir alafenamid förväntas inte påverkas av maravirok, nevirapin eller raltegravir, inte heller förväntas det påverka metaboliseringsvägar eller elimineringsvägar relevanta för maravirok, nevirapin eller raltegravir.	Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är 200/25 mg en gång dagligen.
ANTIEPILEPTIKA		
Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Samtidig administrering med oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin, som alla är P-gp-inducerare, kan minska plasmakoncentrationerna av tenofovir alafenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling.	Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva och oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
Karbamazepin (titrerat från 100 mg till 300 mg två gånger dagligen), emtricitabin/tenofovir alafenamid (200 mg/25 mg en gång dagligen) ^{5,6}	Tenofovir alafenamid: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Samtidig administrering med karbamazepin, en P-gp-inducerare, minskar plasmakoncentrationerna av tenofovir alafenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling.	Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva och karbamazepin rekommenderas inte.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg en gång dagligen), tenofovir alafenamid (10 mg en gång dagligen) ³	Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Ingen dosjustering av sertralin krävs. Dosera Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2).
TRADITIONELLT VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Samtidig administrering med johannesört, en P-gp-inducerare, kan minska plasmakoncentrationerna av tenofovir alafenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling.	Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva med johannesört rekommenderas inte
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva. Samtidig administrering med ciklosporin, en potent P-gp-hämmare, förväntas öka plasmakoncentrationen av tenofovir alafenamid.	Rekommenderad dos av Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva är 200/10 mg en gång dagligen.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva
ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen), etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen), emtricitabin/tenofovir alafenamid (200/25 mg en gång dagligen) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av norgestimat/etinylöstradiol krävs. Dosera Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2).
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Oralt administrerat midazolam (2,5 mg enkel dos), tenofovir alafenamid (25 mg en gång dagligen)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering av midazolam krävs. Dosera Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2).
Intravenös administrerat midazolam (1 mg enkel dos, tenofovir alafenamid (25 mg en gång dagligen)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ När doser anges är det de doser som använts i kliniska läkemedelsinteraktionsstudier.

² När data från läkemedelsinteraktionsstudier finns tillgängliga.

³ Studie utförd med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid (tablett med fast doskombination).

⁴ Studie utförd med emtricitabin/rilpivirin/tenofovir alafenamid (tablett med fast doskombination).

⁵ Studie utförd med emtricitabin och tenofovir alafenamid fumarat kombinationen.

⁶ Emtricitabin/tenofovir alafenamid togs med föda i denna studie.

⁷ Studie utförd med extra voxilaprevir 100 mg för att uppnå voxilaprevirexponering som förväntas hos HCV-infekterade patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av emtricitabin och tenofovir alafenamid kombinationen eller dess komponenter i gravida kvinnor. Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av tenofovir alafenamid i gravida kvinnor. En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 exponerade graviditeter) tyder däremot inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter av emtricitabin vad gäller fertilitetsparametrar, graviditet, fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Djurstudier av tenofovir alafenamid har inte visat några tecken på skadliga effekter på fertilitetsparametrar, graviditet eller fosterutveckling (se avsnitt 5.3).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva ska användas under graviditet endast om den eventuella nyttan uppväger den eventuella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om tenofoviralafenamid utsöndras i bröstmjolk. Emtricitabin utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att tenofovir utsöndras i mjölk.

Det finns otillräcklig information angående effekterna av emtricitabin och tenofovir på nyfödda/spädbarn. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva ska därför inte användas under amning.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Det finns inga data om fertilitet från användningen av kombinationen av emtricitabin och tenofoviralamid i människa. I djurstudier sågs inga effekter av emtricitabin och tenofoviralafenamid på parnings- eller fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Zentiva kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med kombinationen av emtricitabin och tenofoviralamid.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bedömning av biverkningar bygger på säkerhetsdata från samtliga fas 2- och 3-studier i vilka hiv-1-infekterade patienter fick läkemedel innehållande emtricitabin och tenofoviralafenamid, samt på erfarenhet efter godkännande för försäljning. I kliniska studier på behandlingsnaiva vuxna patienter som fick emtricitabin och tenofoviralafenamid med elvitegravir och kobicistat som tablett med den fasta doskombinationen elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviralafenamid (som fumarat) 10 mg (E/C/F/TAF/) under 144 veckor var de mest frekvent rapporterade biverkningarna diarré (7 %), illamående (11 %) och huvudvärk (6 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 3 är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabell 3: Biverkningar i tabellform¹

Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mindre vanliga:	anemi ²
<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga:	onormala drömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	huvudvärk, yrsel
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mycket vanliga:	illamående
Vanliga:	diarré, kräkningar, buksmärtor, flatulens
Mindre vanliga:	dyspepsi
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga:	utslag

Frekvens	Biverkning
Mindre vanliga:	angioödem ^{3, 4} , pruritus, urtikaria ⁴
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Mindre vanliga:	artralgi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga:	trötthet

¹ Med undantag av angioödem, anemi och urtikaria (se fotnot 2, 3 och 4) identifierades alla biverkningar i kliniska studier av F/TAF-innehållande produkter. Frekvenserna har hämtats från kliniska fas 3-studier av E/C/F/TAF på 866 behandlingsnaiva vuxna patienter under 144 veckors behandling (GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111).

² Denna biverkning observerades inte i kliniska studierna av F/TAF-innehållande produkter utan identifierades i kliniska studier eller efter godkännande för försäljning för emtricitabin vid användning med andra antiretrovirala medel.

³ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande emtricitabin.

⁴ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande tenofoviralfenamid.

Beskrivning av valda biverkningar

Immunreakiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling satts in (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Förändringar i lipidlaboratorietester

I studier med behandlingsnaiva patienter observerades öknings från baseline vid mätning av lipidparametrarna totalt kolesterol, direkt LDL- och HDL-kolesterol och triglycerider vid fasta i både den grupp som fick behandling innehållande tenofoviralfenamidfumarat och den grupp som fick behandling innehållande tenofovirdisoproxilfumarat vid vecka 144. Medianökningen från baseline till vecka 144 för dessa parametrar var större i gruppen som fick E/C/F/TAF än i gruppen som fick elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ för skillnaden mellan behandlingsgrupperna för totalt kolesterol, direkt LDL- och HDL-kolesterol och triglycerider vid fasta). Medianförändringen (Q1, Q3) från baseline av förhållandet totalt kolesterol: HDL-kolesterol vecka 144 var 0,2 (-0,3, 0,7) i gruppen som fick E/C/F/TAF och 0,1 (-0,4, 0,6) i gruppen som fick E/C/F/TDF ($p = 0,006$ för skillnaden mellan behandlingsgrupperna).

I en studie med virologiskt suppresserade patienter som byter från emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat till kombinationen av emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat med fortsatt behandling med det tredje antiretrovirala preparatet (studie GS-US-311-1089) observerades öknings från baslinjen vid mätning av lipidparametrarna totalt kolesterol, direkt LDL-kolesterol och triglycerider vid fasta i emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinations-gruppen, jämfört med liten förändring i gruppen med emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat ($p \leq 0,009$ för skillnaden mellan grupperna vid ändringar från baslinjen). Det var ingen stor förändring från baslinjen i medianvärden vid fasta för HDL-kolesterol och glukos, eller i förhållandet mellan total kolesterol till HDL-kolesterol vid fasta, i någon av behandlingsgrupperna vid vecka 96. Ingen av ändringarna ansågs vara kliniskt relevant.

I en studie på virologiskt suppresserade vuxna patienter som byter från abakavir/lamivudin till kombinationen av emtricitabin och tenofoviralfenamid med bibehållet tredje antiretroviralt läkemedel (studie GS-US-311-1717), noterades minimala förändringar i lipidparametrarna.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid utvärderades under 48 veckor i en öppen klinisk studie (GS-US-292-0106) i vilken hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva, pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som tablett med fast doskombination. Säkerhetsprofilen för emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med elvitegravir och kobicistat hos 50 ungdomar var likartad den hos vuxna (se avsnitt 5.1).

Andra särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid utvärderades under 144 veckor i en öppen klinisk studie (GS-US-292-0112) i vilken 248 hiv-1-infekterade patienter som var behandlingsnaiva (n = 6) eller virologiskt suppresserade (n = 242) med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (beräknad glomerulär filtration enligt Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som tablett med fast doskombination. Säkerhetsprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion var likartad den hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 5.1).

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid utvärderades under 48 veckor i en enarmad, öppen klinisk studie (GS-US-292-1825), där 55 virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade patienter med terminal njursvikt (eGFR_{CG}<15 ml/min) som står på kronisk hemodialys, fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Inga nya säkerhetsrisker identifierades hos patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys och får emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (se avsnitt 5.2).

Patienter med samtidig infektion med hiv och HBV

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som tablett med fast doskombination (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) utvärderades hos 72 hiv-patienter samtidigt infekterade med HBV, som behandlades för hiv i en öppen klinisk studie (GS-US-292-1249), till och med vecka 48, där patienter bytte från en annan antiretroviral behandling (som inkluderade tenofovirdisoproxilfumarat [TDF] hos 69 av 72 patienter) till E/C/F/TAF. Baserat på dessa begränsade data var säkerhetsprofilen för emtricitabin och tenofoviralfenamid, i kombination med elvitegravir och kobicistat, som en tablett med fast doskombination hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, likartad den hos patienter med enbart infektion med hiv-1 (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26, 751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste patienten övervakas avseende på toxicitet (se avsnitt 4.8). Behandling av överdosering med kombinationen av emtricitabin och tenofoviralfenamid består av allmänna understödande åtgärder, såsom övervakning av vitala tecken och observation av patientens kliniska status.

Emtricitabin kan elimineras med hemodialys, som avlägsnar cirka 30 % av emtricitabindosen under en dialysbehandling på 3 timmar som påbörjas inom 1,5 timme efter intag av emtricitabin. Tenofovir avlägsnas effektivt med hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 54 %. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR17.

Verkningsmekanism

Emtricitabin är en nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTI) och nukleosidanalogue av 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleras av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat hämmar hiv-replikation genom inkorporering i virus deoxyribonukleinsyra (DNA) av hiv omvänt transkriptas (RT), vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott. Emtricitabin har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 och HBV.

Tenofoviralafenamid är en nukleotid omvänt transkriptashämmare (NtRTI) och fosfonamidat-prodrug till tenofovir (2'-deoxyadenosinmonofosfatanalogue). Tenofoviralafenamid kan tas upp av celler. På grund av ökad stabilitet i plasma och intracellulär aktivering genom hydrolys av katepsin A är tenofoviralafenamid effektivare än tenofovirdisoproxilfumarat avseende att koncentrera tenofovir till mononukleära celler i perifert blod (PBMC) eller hiv-målceller inklusive lymfocyter och makrofager. Intracellulärt tenofovir fosforyleras sedan till den farmakologiskt aktiva metaboliten tenofovirdifosfat.

Tenofovirdifosfat hämmar hiv-replikation genom inkorporering i virus-DNA via hiv-RT, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Tenofovir har aktivitet mot hiv-1-, hiv-2- och HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Emtricitabin och tenofoviralafenamid uppvisade synergistisk antiviral aktivitet i cellodling. Ingen antagonism observerades med emtricitabin eller tenofoviralafenamid vid kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Emtricitabins antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, MAGI-CCR5-cellinjen, och PBMC. Värdena för 50 % effektiv koncentration (EC_{50}) för emtricitabin låg i intervallet 0,0013-0,64 μ M. Emtricitabin uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC_{50} -värden i intervallet 0,007-0,075 μ M) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -värden i intervallet 0,007-1,5 μ M).

Tenofoviralafenamids antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 subtyp B bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, PBMC, primära monocyt-/makrofagceller och CD4+-T-lymfocyter. EC_{50} -värdet för tenofoviralafenamid låg i intervallet 2,0-14,7 nM. Tenofoviralafenamid uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla hiv-1-grupper (M, N och O) inklusive subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC_{50} -värden i intervallet 0,10-12 nM) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -värden i intervallet 0,91-2,63 nM).

Resistens

In vitro

Nedsatt känslighet för emtricitabin förknippas med M184V/I-mutationer i hiv-1-RT.

Hiv-1-isolat med nedsatt känslighet för tenofoviralfenamid uttrycker en K65R-mutation i hiv-1-RT och dessutom har en K70E-mutation i hiv-1-RT observerats kortvarigt.

Behandlingsnaiva patienter

I en poolad analys av tidigare obehandlade patienter som behandlades med emtricitabin och tenofoviralfenamid (10 mg) givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination i fas 3-studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 utfördes genotypning av plasma-hiv-1-isolat från alla patienter som uppvisat hiv-1-RNA ≥ 400 kopior/ml vid bekräftad virologisk svikt, vid vecka 144 eller vid den tidpunkt då behandlingen avbrutits i förtid. Till och med vecka 144 observerades utveckling av en eller flera primära mutationer som förknippades med emtricitabin-, tenofoviralfenamid- eller elvitegravirresistens i 12 av 22 bedömbara parade isolat (baseline och tid för svikt) från patienter som behandlats med E/C/F/TAF (12 av 866 patienter [1,4 %]) jämfört med 12 av 20 isolat från patienter med bedömbara genotypningsdata som behandlades med E/C/F/TDF (12 av 867 patienter [1,4 %]). I gruppen som fick E/C/F/TAF utvecklades mutationerna M184V/I (n = 11) och K65R/N (n = 2) i RT och T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) och N155H (n = 2) i integras. Bland de hiv-1-isolat som kom från 12 patienter med resistensutveckling i gruppen som fick E/C/F/TDF utvecklades mutationerna M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) och L210W (n = 1) i RT och E92Q/V (n = 4) och Q148R (n = 2) och N155H/S (n=3) i integras. De flesta hiv-1-isolat från patienter i båda behandlingsgrupperna som utvecklade resistensmutationer mot elvitegravir i integras utvecklade även resistensmutationer mot emtricitabin i RT.

Hos patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

I en klinisk studie av virologiskt suppresserade hiv-patienter med samtidig kronisk hepatit B-infektion, som fick emtricitabin och tenofoviralfenamid, som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) i 48 veckor (GS-US-292-1249), kvalificerade 2 patienter för resistensanalys. Hos dessa 2 patienter identifierades inga aminosyrasubstitutioner, som associerades med resistens mot någon av komponenterna i E/C/F/TAF, i hiv-1 eller HBV.

Korsresistens hos hiv-infekterade behandlingsnaiva eller virologiskt suppresserade patienter

Emtricitabinresistent virus med M184V/I-substitutionen var korsresistent mot lamivudin, men behöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin.

K65R- och K70E-mutationerna leder till nedsatt känslighet för abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin och tenofovir, men behåller känslighet för zidovudin.

Multinukleosidresistent hiv-1 med en T69S dubbel insertionsmutation eller med ett Q151M-mutationskomplex inkluderande K65R uppvisade nedsatt känslighet för tenofoviralfenamid.

Kliniska data

Inga studier av effekt och säkerhet har utförts på behandlingsnaiva patienter med kombinationen av emtricitabin och tenofoviralfenamid.

Klinisk effekt av emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinationen fastställdes i studier utförda med emtricitabin och tenofoviralfenamid givet tillsammans med elvitegravir och kobicistat i tablett med fast doskombination E/C/F/TAF.

Hiv-infekterade behandlingsnaiva patienter

I studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 randomiserades patienter i förhållandet 1:1 till att få antingen emtricitabin 200 mg och tenofoviralfenamid 10 mg (n = 866) en gång dagligen eller emtricitabin 200 mg + tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (n = 867) en gång dagligen båda givna tillsammans med elvitegravir 150 mg + kobicistat 150 mg som en tablett med fast doskombination. Genomsnittsåldern var 36 år (intervall: 18-76), 85 % var män, 57 % var vita, 25 % var svarta och 10 % var asiater. Nitton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Genomsnittsvärde för hiv-1-RNA i plasma vid baseline var 4,5 log₁₀ kopior/ml (intervall: 1,3-7,0) och

23 % hade virusbelastning > 100 000 kopior/ml vid baseline. Genomsnittsvärde för antal CD4+-celler vid baseline var 427 celler/mm³ (intervall: 0-1 360) och 13 % hade antal CD4+-celler < 200 celler/mm³.

E/C/F/TAF uppvisade statistisk överlägsenhet vad avser resultatet hiv-1-RNA < 50 kopior/ml vid jämförelse med E/C/F/TDF vid vecka 144. Skillnaden i procent var 4,2 % (95 % CI: 0,6 % till 7,8 %). Poolade behandlingsresultat vecka 48 och 144 visas i tabell 4.

Tabell 4: Poolade virologiska resultat i studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 vecka 48 och 144^{a,b}

	Vecka 48		Vecka 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	92%	90%	84%	80%
Behandlingsskillnad	2,0% (95% CI: -0,7% till 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% till 7,8%)	
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^c	4%	4%	5%	4%
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 144	4%	6%	11%	16%
Utsättande av försökläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^d	1%	2%	1%	3%
Utsättande av försökläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^e	2%	4%	9%	11%
Avsaknad av data under fönsterperioden men på försökläkemedel	1%	< 1%	1%	1%
Andel (%) patienter med hiv-1 RNA < 50 kopior/ml per subgrupp				
Ålder				
< 50 år	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 år	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Kön				
Man	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Kvinna	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Ras				
Svart	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Icke-svart	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Virusbelastning vid baseline				
≤ 100 000 kopior/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 kopior/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Antal CD4+-celler vid baseline				
< 200 celler/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 celler/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
Hiv-1-RNA < 20 kopior/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Behandlingsskillnad	0,4% (95% CI: -3,0% till 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% till 9,2%)	

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

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

^a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 294 till och med 377; Fönsterperioden vecka 144 omfattar dag 966 till och med 1 049.

^b I båda studierna stratifierades patienterna efter hiv-1-RNA vid baseline (≤ 100 000 kopior/ml, > 100 000 kopior/ml till ≤ 400 000 kopior/ml eller > 400 000 kopior/ml), efter antal CD4+-celler (< 50 celler/μl, 50-199 celler/μl eller ≥ 200 celler/μl) och efter region (USA eller utanför USA).

^c Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48 eller 144; patienter som avbröt tidigt på grund av saknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

^d Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.

^e Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

Den genomsnittliga ökningen från baseline av antalet CD4⁺-celler var 230 celler/mm³ hos patienter som fick E/C/F/TAF respektive 211 celler/mm³ hos patienter som fick E/C/F/TDF (p = 0,024) vid vecka 48 och 326 celler/mm³ hos patienter som behandlades med E/C/F/TAF och 305 celler/mm³ hos patienter som behandlades med E/C/F/TDF (p = 0,06) vid vecka 144.

Klinisk effekt av emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinationen hos behandlingsnaiva patienter fastställdes också i en studie utförd med emtricitabin och tenofoviralfenamid (10 mg) givet med darunavir (800 mg) och kobicistat som en tablett med fast doskombination (D/C/F/TAF). I studie GS-US-299-0102 randomiserades patienter i förhållandet 2:1 till att få antingen en fast doskombination D/C/F/TAF en gång dagligen (n = 103) eller darunavir och kobicistat och emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat en gång dagligen (n = 50). Andelen patienter med hiv-1-RNA i plasma < 50 kopior/ml och < 20 kopior/ml, visas i tabell 5.

Tabell 5: Virologiska resultat i studie GS-US-299-0102 vecka 24 och 48^a

	Vecka 24		Vecka 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat och emtricitabin/tenofovir- disoproxilfumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, kobicistat och emtricitabin/tenofovir- disoproxilfumarat (n = 50)
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	75%	74%	77%	84%
Behandlingsskillnad	3,3% (95% CI: -11,4% till 18,1%)		-6,2% (95% CI: -19,9% till 7,4%)	
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^b	20%	24%	16%	12%
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48	5%	2%	8%	4%
Utsättande av försökläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^c	1%	0	1%	2%
Utsättande av försökläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^d	4%	2%	7%	2%
Avsaknad av data under fönsterperioden men på försökläkemedel	0	0	0	0
Hiv-1 RNA < 20 kopior/ml	55%	62%	63%	76%
Behandlingsskillnad	-3,5% (95% CI: -19,8% till 12,7%)		-10,7% (95% CI: -26,3% till 4,8%)	

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

^a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 294 till och med 377.

^b Omfattade patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48; patienter som avbröt tidigt på grund av saknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

^c Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.

^d Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

Hiv-1-infekterade virologiskt suppresserade patienter

I studie GS-US-311-1089 utvärderades effekt och säkerhet vid byte från emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat till emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinationen med fortsatt behandling med det tredje antivirala preparatet i en randomiserad,

dubbelblind studie av virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade vuxna (n = 663). Patienter med stabil virussuppression (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) under minst 6 månader och utan dokumenterad läkemedelsresistens mot emtricitabin eller tenofovir-afenamid kunde inkluderas. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att antingen byta till emtricitabin och tenofovir-afenamidfumarat kombinationen eller stå kvar på oförändrad emtricitabin/tenofovir-disoproxilfumaratinnehållande behandling (n = 330). Patienterna stratifierades utifrån klassen för det tredje preparatet i den tidigare behandlingen. Vid baseline fick 46 % av patienterna emtricitabin/tenofovir-disoproxilfumarat i kombination med en booster PI och 54 % av patienterna emtricitabin/tenofovir-disoproxilfumarat i kombination med ett oboosterat tredje preparat.

Behandlingsresultaten i studie GS-US-311-1089 till och med vecka 48 och 96 redovisas i tabell 6.

Tabell 6: Virologiska resultat i studie GS-US-311-1089 veckorna 48^a och 96^b

	Vecka 48		Vecka 96	
	Behandling med emtricitabin/tenofovir-afenamidfumarat (n = 333)	Behandling med emtricitabin/tenofovir-disoproxilfumarat (n = 330)	Behandling med emtricitabin/tenofovir-afenamidfumarat (n = 333)	Behandling med emtricitabin/tenofovir-disoproxilfumarat (n = 330)
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	94%	93%	89%	89%
Behandlingsskillnad	1,3% (95% CI: -2,5% till 5,1%)		-0,5% (95% CI: -5,3% till 4,4%)	
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^c	< 1%	2%	2%	1%
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 96	5%	5%	9%	10%
Utsättande av försöksläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^d	2%	1%	2%	2%
Utsättande av försöksläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^e	3%	5%	7%	9%
Avsaknad av data under fönsterperioden men på försöksläkemedel	< 1%	0	0	< 1%
Andel (%) av patienterna med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml per behandling vid baseline				
Boostrade PI	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Annat tredje preparat	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = proteashämmare

^a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 294 till och med 377.

^b Fönsterperioden vecka 96 omfattar dag 630 till och med 713.

^c Omfattade patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48 eller vecka 96; patienter som avbröt tidigt på grund avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

^d Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.

^e Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

I studie GS-US-311-1717 randomiserades patienter som var virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) på sin abakavir/lamivudinnehållande behandling under minst 6 månader i förhållandet 1:1 till att antingen byta till emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinationen (n = 280) med bibehållt tredje läkemedel vid baslinjen eller stå kvar på sin abakavir/lamivudin baslinjebehandling (n = 276).

Patienterna stratifierades efter det tredje läkemedlets klass i deras tidigare behandling. Vid baslinjen fick 30 % av patienterna abakavir/lamivudin i kombination med en boostrad proteashämmare och 70 % av patienterna fick abakavir/lamivudin i kombination med ett oboostat tredje läkemedel. Virologisk framgångsfrekvens vid vecka 48 var: emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat-innehållande behandling: 89,7 % (227 av 253 patienter); abakavir/lamivudinnehållande behandling: 92,7 % (230 av 248 patienter). Vid vecka 48 var byte till emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat behandling non-inferior jämfört med att kvarstå på abakavir/lamivudin baslinjebehandling för bibehållen nivå av hiv-1-RNA på < 50 kopior/ml.

Hiv-1-infekterade patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion

I studie GS-US-292-0112 utvärderades effekt och säkerhet för emtricitabin och tenofoviralfenamid i en öppen klinisk studie i vilken 242 hiv-1-infekterade patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR_{CRG}: 30-69 ml/min) bytte till emtricitabin och tenofoviralfenamid (10 mg) givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Patienterna var virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) i minst 6 månader före bytet.

Genomsnittsåldern var 58 år (intervall: 24-82), och 63 patienter (26 %) var ≥ 65 år. Sju tionio procent var män, 63 % var vita, 18 % var svarta och 14 % var asiater. Tretton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Vid baseline var medianvärdet för eGFR 56 ml/min och 33 % hade eGFR mellan 30 och 49 ml/min. Genomsnittsvärde för antal CD4⁺-celler vid baseline var 664 cells/mm³ (intervall: 126-1 813).

Vid vecka 144 bibehöll 83,1 % (197/237 patienter) hiv-1-RNA < 50 kopior/ml efter byte till emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination.

I studie GS-US-292-1825 utvärderades effekten och säkerheten hos emtricitabin och tenofoviralfenamid, som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination, i en enarmad, öppen klinisk studie där 55 hiv-1-infekterade vuxna med terminal njursvikt (eGFR_{CRG} < 15 ml/min) som stod på kronisk hemodialys i minst 6 månader innan de bytte till emtricitabin och tenofoviralfenamid som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Patienterna var virologiskt suppresserade (hiv-1 RNA <50 kopior/ml) under minst 6 månader innan de bytte.

Genomsnittsåldern var 48 år (intervall 23-64). Sju tiotio procent var män, 82 % var svarta och 18 % var vita. Femton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Det genomsnittliga CD4⁺ cellvärdet vid baslinjen var 545 celler/mm³ (intervall 205-1473). Vid vecka 48 bibehöll 81,8 % (45/55 patienter) hiv-1 RNA <50 kopior/ml, efter att de bytt till emtricitabin och tenofoviralfenamid, som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Inga kliniskt signifikanta förändringar av lipider i laboratorietester vid fasta förekom hos patienter som bytt.

Patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

I den öppna studien GS-US-292-1249, utvärderades effekt och säkerhet av emtricitabin och tenofoviralfenamid, som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF), hos vuxna patienter med samtidig infektion med hiv-1 och kronisk hepatit B. Sju tionio procent av de 72 patienterna stod på tidigare antiretroviral behandling med TDF. I början av behandlingen med E/C/F/TAF, hade de 72 patienterna varit hiv-supprimerade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) i minst 6 månader, med eller utan suppression av HBV DNA, och hade kompenserad leverfunktion. Medelåldern var 50 år (intervall 28-67), 92 % av patienterna var män, 69 % var vita, 18 % var svarta och 10 % var asiater. Det genomsnittliga CD4⁺ cellantalet vid baslinjen var 636 celler/mm³ (intervall

263-1498). Åttiosex procent av patienterna (62/72) var HBV-supprimerade (HBV DNA < 29 IU/ml) och 42 % (30/72) var HBeAg-positiva vid baslinjen.

Av de patienter som var HBeAg-positiva vid baslinjen, uppnådde 1/30 (3,3 %) serokonversion till anti-HBe vid vecka 48. Av de patienter som var HBsAg-positiva vid baslinjen, uppnådde 3/70 (4,3 %) serokonversion till anti-HBs vid vecka 48.

Vid vecka 48, bibehöll 92 % av patienterna (66/72) hiv-1 RNA < 50 kopior/ml, efter de bytt till temtricitabin och tenofoviralfenamid, administrerade med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen av CD4 + cellantalet vid vecka 48 var -2 celler/mm³. Nittiotvå procent (66/72 patienter) hade HBV DNA < 29 IU/ml, med användning av saknad = misslyckad analys vid vecka 48. Av de 62 patienter som var HBV-supprimerade vid baslinjen, förblev 59 suppresserade och 3 saknade data. Av de 10 patienter som inte var HBV-supprimerade vid baslinjen (HBV DNA ≥ 29 IU/ml), förblev 7 suppresserade och 2 förblev detekterbara och 1 saknade data.

Det finns begränsade kliniska data om användning av E/C/F/TAF hos behandlingsnaiva patienter med samtidig hiv/HBV-infektion.

Förändringar av mätningar av bentäthet

I studier på behandlingsnaiva patienter var emtricitabin+tenofoviralfenamid givet med elvitegravir+kobicistat som en tablett med fast doskombination associerat med mindre reduktioner av bentäthet (BMD) jämfört med E/C/F/TDF under 144 veckors behandling mätt med dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA) av höft (medelförändring: -0,8 % jämfört med -3,4 %, p < 0,001) och ländrygg (medelförändring: -0,9 % jämfört med -3,0 %, p < 0,001). I en separat studie var även emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med darunavir och kobicistat som en tablett med fast doskombination associerat med mindre reduktioner av BMD (mätt med DXA av höft och ländrygg) under 48 veckors behandling jämfört med darunavir, kobicistat, emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat.

I en studie med virologiskt suppresserade vuxna patienter noterades förbättringar av BMD till och med vecka 96 efter byte till emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinationen från en TDF-innehållande regim, jämfört med minimala förändringar vid bibehållen TDF-innehållande regim mätt med DXA av höft (medelförändring från baslinjen på 1,9 % jämfört med -0,3 %, p < 0,001) och ländrygg (medelförändring från baslinjen på 2,2 % jämfört med -0,2 %, p < 0,001).

I en studie på virologiskt suppresserade vuxna patienter förändrades inte BMD signifikant till och med vecka 48 efter byte till emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinationen från en abakavir/lamivudinnehållande behandling jämfört med bibehållen abakavir/lamivudinnehållande behandling mätt med DXA av höft (genomsnittlig förändring från baslinjen 0,3 % jämfört med 0,2 %, p = 0,55) och ländrygg (medelförändring från baslinjen 0,1 % jämfört med < 0,1 %, p = 0,78).

Förändringar av mätningar av njurfunktion

I studier på behandlingsnaiva patienter var emtricitabin+tenofoviralfenamid givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination under 144 veckor associerat med en mindre påverkan på njursäkerhetsparametrar (mätt efter 144 veckors behandling med eGFR_{CG} och förhållandet mellan protein och kreatinin i urin och efter 96 veckors behandling med förhållandet mellan albumin och kreatinin i urin) jämfört med E/C/F/TDF. Under 144 veckors behandling var det ingen patient som avbröt E/C/F/TAF på grund av en behandlingsframkallad njurbiverkning jämfört med 12 patienter som avbröt E/C/F/TDF (p < 0,001).

I en separat studie på behandlingsnaiva patienter var emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med darunavir och kobicistat som en tablett med fast doskombination associerat med en mindre inverkan på njursäkerhetsparametrar under 48 veckors behandling jämfört med darunavir och kobicistat givet med emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (se även avsnitt 4.4).

I en studie på virologiskt suppresserade vuxna patienter var värdena för tubulär proteinuri liknande hos patienter som bytte till en behandling innehållande emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinationen jämfört med patienter som stod kvar på en abakavir/lamivudin-innehållande baslinjebehandling. Vid vecka 48 var den genomsnittliga procentuella förändringen i förhållandet urinretinolbindande protein till kreatinin 4 % i emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinations-gruppen och 16 % för dem som stod kvar på en abakavir/lamivudin-innehållande regim, och förhållandet urinbeta-2-mikroglobulin till kreatinin var 4 % kontra 5 %.

Pediatrisk population

I studie GS-US-292-0106 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik för emtricitabin och tenofoviralfenamid i en öppen studie i vilken 50 behandlingsnaiva ungdomar infekterade med hiv-1 fick emtricitabin och tenofoviralfenamid (10 mg) givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Patienterna hade en genomsnittsålder på 15 år (intervall: 12-17) och 56 % var kvinnor, 12 % var asiater och 88 % var svarta. Vid baseline var medianvärdet för plasma-hiv-1-RNA 4,7 log₁₀ kopior/ml, medianvärdet för antal CD4+-celler var 456 celler/mm³ (intervall: 95-1 110) och medianvärdet för CD4+% var 23 % (intervall: 7-45 %). Totalt hade 22 % plasma-hiv-1-RNA > 100 000 kopior/ml vid baseline. Vecka 48 uppnådde 92 % (46/50) hiv-1-RNA < 50 kopior/ml, likartad den svarsfrekvens som setts i studier av behandlingsnaiva vuxna infekterade med hiv-1. Den genomsnittliga ökningen från baseline av antal CD4+-celler vid vecka 48 var 224 celler/mm³. Ingen nyuppkommen resistens mot E/C/F/TAF påvisades till och med vecka 48.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinationen för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-1-infektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Emtricitabin absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer 1 till 2 timmar efter dosering. Efter flera oralt administrerade doser av emtricitabin till 20 hiv-1-infekterade försökspersoner var plasmakoncentrationerna av emtricitabin (C_{max}) vid steady-state $1,8 \pm 0,7$ µg/ml (genomsnitt $\pm$ SD) och arean under plasmakoncentration-tidskurvan över ett 24 timmars doseringsintervall (AUC) var $10,0 \pm 3,1$ µg•h/ml. Genomsnittligt dalvärde för plasmakoncentrationen vid steady-state 24 timmar efter dosering var lika med eller högre än IC₉₀-värdet för aktivitet mot hiv-1 *in vitro*.

Den systemiska exponeringen av emtricitabin påverkades inte när emtricitabin administrerades med föda.

Efter administrering av föda till friska försökspersoner observerades maximala plasmakoncentrationer cirka 1 timme efter dosering för tenofoviralfenamid administrerat som F/TAF (25 mg) eller E/C/F/TAF (10 mg). Efter måltid var genomsnittligt C_{max} och AUC_{sista} (genomsnitt $\pm$ SD) efter administrering av en enkeldos 25 mg tenofoviralfenamid i emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinationen $0,21 \pm 0,13$ µg/ml respektive $0,25 \pm 0,11$ µg•h/ml. Genomsnittligt C_{max} och AUC_{sista} efter en enkeldos 10 mg tenofoviralfenamid administrerat i E/C/F/TAF var $0,21 \pm 0,10$ µg/ml respektive $0,25 \pm 0,08$ µg•h/ml.

I förhållande till fasta resulterade administrering av tenofoviralfenamid med en fettrik måltid (~800 kcal, 50 % fett) i en sänkning av C_{max} för tenofoviralfenamid (15-37 %) och en ökning av AUC_{sista} (17-77 %).

Distribution

Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % och oberoende av koncentrationen i området 0,02-200 µg/ml. Vid maximala plasmakoncentrationer var genomsnittlig plasma: blod-kvot för läkemedelskoncentrationen cirka 1,0 och genomsnittlig sperma: plasma-kvot för läkemedelskoncentrationen var cirka 4,0.

Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner *in vitro* är < 0,7 % och är oberoende av koncentrationen i området 0,01-25 µg/ml. Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner *ex vivo* i prover tagna under kliniska studier var cirka 80 %.

Metabolism

In vitro-studier indikerar att emtricitabin inte är en hämmare av humana CYP-enzym. Efter administrering av [¹⁴C]-emtricitabin återfanns hela dosen av emtricitabindosen i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). 13 % av dosen återfanns i urinen som tre förmodade metaboliter. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). Inga andra metaboliter kunde identifieras.

Metabolism är en huvudsaklig elimineringsväg för tenofoviralafenamid hos människan och står för > 80 % av en oral dos. *In vitro*-studier har visat att tenofoviralafenamid metaboliseras till tenofovir (huvudmetabolit) av katepsin A i PBMC (inklusive lymfocyter och övriga hiv-målceller) och makrofager, och av karboxylesteras-1 i hepatocyter. *In vivo* hydrolyseras tenofoviralafenamid inom celler till att bilda tenofovir (huvudmetabolit), som fosforyleras till den aktiva metaboliten tenofovirdifosfat. I kliniska studier på människa gav en oral dos på 10 mg tenofoviralafenamid (givet med emtricitabin och elvitegravir och kobicistat) i tenofovirdifosfatkoncentrationer > 4-faldigt högre i PBMC och > 90 % lägre koncentrationer av tenofovir i plasma jämfört med en oral dos på 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat) (givet med emtricitabin och elvitegravir och kobicistat).

In vitro metaboliseras inte tenofoviralafenamid av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralafenamid metaboliseras minimalt av CYP3A4. Vid samtidig administrering med den måttliga CYP3A-induceraren efavirenz påverkades inte exponeringen av tenofoviralafenamid signifikant. Efter administrering av tenofoviralafenamid visade [¹⁴C]-radioaktiviteten i plasma en tidsberoende profil med tenofoviralafenamid som den rikligast förekommande substansen under de första timmarna och urinsyra under återstående tid.

Eliminering

Emtricitabin utsöndras huvudsakligen via njurarna och den givna dosen återfinns fullständigt i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). Tretton procent av emtricitabindosen återfanns i urinen som tre metaboliter. Systemiskt clearance av emtricitabin var i medeltal 307 ml/min. Efter oral administrering är halveringstiden för elimineringen av emtricitabin cirka 10 timmar.

Renal utsöndring av oförändrat tenofoviralafenamid är en mindre väg och < 1 % av dosen elimineras via urinen. Tenofoviralafenamid elimineras huvudsakligen efter metabolism till tenofovir. Tenofoviralafenamid och tenofovir har ett medianvärde för halveringstid i plasma på 0,51 respektive 32,37 timmar. Tenofovir elimineras renalt både genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion.

Farmakokinetik i speciella populationer

Ålder, kön och etnicitet

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken på grund av ålder, kön eller etnicitet har identifierats för emtricitabin eller tenofoviralafenamid.

Pediatrisk population

Exponeringar av emtricitabin och tenofoviralfenamid (givet med elvitegravir och kobicistat) som uppnåddes hos 24 pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år som fick emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med elvitegravir och kobicistat i studie GS-US-292-0106 var likartade de exponeringar som uppnåddes hos behandlingsnaiva vuxna (tabell 7).

Tabell 7: Farmakokinetik för emtricitabin och tenofoviralfenamid hos antiretroviralt naiva ungdomar och vuxna

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

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

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = ej relevant

Data presenteras som genomsnitt (%CV).

^a n = 24 ungdomar (GS-US-292-0106); n = 19 vuxna (GS-US-292-0102)

^b n = 23 ungdomar (GS-US-292-0106, populationsfarmakokinetisk analys)

^c n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) vuxna (GS-US-292-0111 och GS-US-292-0104, populationsfarmakokinetisk analys)

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt relevanta skillnader i tenofoviralfenamids eller tenofovirs farmakokinetik observerades mellan friska frivilliga och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl $\geq$ 15 ml/min och < 30 ml/min) i en fas 1-studie av tenofoviralfenamid. I en separat fas 1-studie av enbart emtricitabin, var den genomsnittliga, systemiska emtricitabinexponeringen högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) än hos patienter med normal njurfunktion (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Säkerheten hos emtricitabin och tenofoviralfenamid har inte fastställts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl $\geq$ 15 ml/min och < 30 ml/min).

Exponeringar av emtricitabin och tenofovir hos 12 patienter med terminal njursvikt (beräknad CrCl < 15 ml/min), som står på kronisk hemodialys och som fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) i studie GS-US-292-1825, var betydligt högre än hos patienter med normal njurfunktion. Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken hos tenofoviralfenamid observerades hos patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys, jämfört med personer med normal njurfunktion. Inga nya säkerhetsrisker identifierades hos patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys med emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (se avsnitt 4.8).

Det finns inga farmakokinetiska data för emtricitabin eller tenofoviralfenamid hos patienter med terminal njursvikt (beräknad CrCl < 15 ml/min), som inte står på kronisk hemodialys. Säkerheten hos emtricitabin och tenofoviralfenamid har inte fastställts hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion. Emtricitabin metaboliseras dock inte till betydande del via leverenzymmer, så effekten av nedsatt leverfunktion bör vara begränsad.

Kliniskt relevanta förändringar av farmakokinetiken för tenofoviralfenamid eller dess metabolit tenofovir har inte observerats hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter

med gravt nedsatt leverfunktion är de totala plasmakoncentrationerna av tenofoviralfenamid och tenofovir lägre än plasmakoncentrationerna som observerats hos patienter med normal leverfunktion. När de korrigerats för proteinbindning, är obundna (fria) plasmakoncentrationer av tenofoviralfenamid vid gravt nedsatt leverfunktion och normal leverfunktion liknande.

Samtidig infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

Emtricitabins och tenofoviralfenamids farmakokinetik har inte helt utvärderats hos patienter med samtidig infektion med HBV och/eller HCV.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier av emtricitabin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Emtricitabin har visat en låg karcinogen potential hos mus och råttor.

Gångse studier av tenofoviralfenamid på råttor och hund visade att de primära målorganen för toxicitet är skelett och njurar. Toxisk påverkan på skelettet observerades som minskad BMD [*Bone Mineral Density*] hos råttor och hund vid tenofovirexponeringar minst fyra gånger högre än de som förväntas efter administrering av emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinationen. En minimal infiltration av histiocyter förelåg i ögat hos hund vid exponeringar av tenofoviralfenamid och tenofovir som var cirka 4 respektive 17 gånger högre än de som förväntas efter administrering av emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat kombinationen.

Tenofoviralfenamid var inte mutagen eller klastogen i vanliga genotoxicitetsanalyser.

Eftersom tenofovirexponeringen hos råttor och mus är lägre efter administrering av tenofoviralfenamid jämfört med tenofovirdisoproxilfumarat utfördes karcinogenicitetsstudier och en peri-postnatal studie på råttor endast med tenofovirdisoproxilfumarat. Gångse studier av karcinogenicitet och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxilfumarat reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Hypromellos

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

Hållbarhet efter första öppnandet av behållaren: 30 dagar. Förvaras vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

För förvaringsförhållanden efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av vit högdensitetspolyeten (HDPE). Burken försluts med ett vitt barnskyddande skruvlock av polypropen (PP) med integrerat torkmedel.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: 30, 60 eller 90 tabletter (kartong innehållande en bipacksedel och en, två eller tre burkar med 30 tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66998

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-11-05

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-05

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats

www.lakemedelsverket.se