

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada 200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och 300,6 mg tenofovirdisoproxilsuccinat motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil.

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 96 mg laktosmonohydrat och 5,7 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Blå kapselformade, filmdragerade tabletter som är släta på båda sidorna. Dimensionerna på tablettens är 19,3 mm x 8,8 mm ± 5 %.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### *Behandling av hiv-1-infektion*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada är avsett för antiretroviral kombinationsterapi vid behandling av hiv-1-infekterade vuxna (se avsnitt 5.1).

##### *Profylax före exponering (PrEP)*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada är, i kombination med säkert sex, avsett som profylax före exponering för att minska risken för sexuellt överförd hiv-1-infektion hos vuxna med hög risk (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada bör initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

##### Dosering

*Behandling eller förebyggande av hiv hos vuxna:* En tablett en gång dagligen.

Separata beredningar av emtricitabin och tenofovirdisoproxil finns att tillgå för behandling av hiv-1-infektion om det blir nödvändigt att sätta ut eller förändra dosen av någon av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stadas komponenter. Se produktresumén för dessa läkemedel.

Vid missad dos av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada tas så snart som möjligt och det

normala doseringsschemat ska sedan återupptas. Vid missad dos av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada med mer än 12 timmar och det snart är dags att ta nästa dos ska den missade dosen inte tas utan det vanliga doseringsschemat ska återupptas.

Om kräkning sker inom 1 timme efter intag av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada ska en ny tablett tas. Om kräkning sker efter mer än 1 timme efter intag av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada ska inte en andra dos tas.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Emtricitabin och tenofovir elimineras genom renal utsöndring och exponeringen för emtricitabin och tenofovir ökar hos personer med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada ska endast användas till patienter med kreatininclearance (CrCl) <80 ml/min om de potentiella fördelarna anses väga tyngre än de potentiella riskerna. Se tabell 1.

**Tabell 1: Rekommenderad dosering hos personer med nedsatt njurfunktion**

	<b>Behandling av hiv-1-infektion</b>	<b>Profylax före exponering</b>
Lätt nedsatt njurfunktion (CrCl 50–80 ml/min)	Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång dagligen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada (se avsnitt 4.4).	Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång dagligen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada hos personer som inte är infekterade med hiv-1 med CrCl 60–80 ml/min. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada rekommenderas inte för användning hos personer som inte är infekterade med hiv-1 med CrCl <60 ml/min eftersom det inte har studerats i denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).
Måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–49 ml/min)	Administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada var 48:e timme rekommenderas baserat på modellering av farmakokinetiska data för enkel dos för emtricitabin och tenofovirdisoproxil hos personer som inte är infekterade med hiv med varierande grader av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada rekommenderas inte för användning i denna population.
Svårt nedsatt njurfunktion (CrCl <30 ml/min) och hemodialyspatienter	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada rekommenderas inte eftersom lämpliga dosreduceringar inte	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada rekommenderas inte för användning i denna population.

	<b>Behandling av hiv-1-infektion</b>	<b>Profylax före exponering</b>
	kan uppnås med kombinationstabletten.	

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2).

#### Administreringssätt

Oral administrering. Det är att föredra att Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada intas tillsammans med föda.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada tabletter kan lösas i ca 100 ml vatten, apelsinjuice eller druvjuice, som tas omedelbart.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada som profylax före exponering hos personer med okänd eller positiv hiv-1-status.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

*Överföring av hiv:* Medan effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visats väsentligt minska risken för sexuell överföring, kan en kvarstående risk inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

#### Patienter med hiv-1 som har stammar med mutationer

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil bör undvikas hos antiretroviralt behandlade patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen (se avsnitt 5.1).

#### Övergripande strategi för förebyggande av hiv-1-infektion

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil är inte alltid effektivt i förebyggandet av överföringen av hiv-1. Tiden fram till start av skyddseffekt sedan behandling med emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inletts är okänd.

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil ska endast användas för profylax före exponering som en del av en övergripande strategi för förebyggande av hiv-1-infektion inklusive användningen av andra förebyggande åtgärder (t.ex. konsekvent och korrekt användning av kondom, kännedom om hiv-1-status och regelbunden testning för andra sexuellt överförda infektioner).

#### *Risk för resistens med ej detekterad hiv-1-infektion*

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil ska endast användas för att minska risken för att drabbas av hiv-1 hos personer som bekräftats vara hiv-negativa (se avsnitt 4.3). Personer ska bekräftas på nytt vara hiv-negativa med täta mellanrum (t.ex. minst var 3:e månad) med hjälp av ett test med kombinerade antigener/antikroppar, medan emtricitabin/tenofovirdisoproxil tas för profylax före exponering.

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil ensamt utgör inte en komplett regim för behandling av hiv-1 och hiv-1-resistensmutationer har uppträtt hos personer med ej detekterad hiv-1-infektion som endast tar emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

Om kliniska symtom som överensstämmer med akut viral infektion föreligger och senare (<1 månad) exponering för hiv-1 misstänks ska användningen av emtricitabin/ tenofoviridisoproxil skjutas upp i minst en månad och hiv-1-status bekräftas på nytt innan behandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil inleds för profylax före exponering.

#### *Vikten av följsamhet*

Personer som inte har infekterats med hiv-1 ska rekommenderas att strikt följa det rekommenderade doseringsschemat för emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Effekten av emtricitabin/tenofoviridisoproxil när det gäller reducering av risken för att drabbas av hiv-1 är starkt korrelerad med följsamheten så som det har påvisats i studier genom mätbara läkemedelsnivåer i blodet.

#### Patienter med hepatit B- eller C-infektion

Hiv-1-infekterade patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar. Läkare ska konsultera aktuella riktlinjer för behandling för av hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatit B-virus (HBV) eller hepatit C-virus (HCV).

Säkerhet och effekt för emtricitabin/tenofoviridisoproxil har inte fastställts för PrEP hos patienter med HBV- eller HCV-infektion.

Om patienten får samtidig antiviral terapi för hepatit B eller C, se produktresumén för dessa läkemedel. Se även nedan under ”Användning med ledipasvir och sofosbuvir”.

Tenofovir (disoproxil) är indicerat för behandling av HBV och emtricitabin har visat sig vara aktivt mot HBV i farmakodynamiska studier men säkerhet och effekt av emtricitabin/tenofoviridisoproxil har inte specifikt fastställts hos patienter med kronisk HBV-infektion.

Utsättande av behandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter med HBV kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med HBV som avbryter behandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska övervakas noggrant med både kliniska och laboriemässiga kontroller under kommande månader efter avslutad behandling. Vid behov kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandling. Hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte utsättande av behandling eftersom hepatitexacerbation efter behandling kan leda till leverdekompensation.

#### Leversjukdom

Säkerhet och effekt för emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar har inte fastställts. Farmakokinetiken för tenofovir har studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och ingen dosjustering krävs. Farmakokinetiken för emtricitabin har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det är osannolikt att dosjusteringar av emtricitabin/tenofoviridisoproxil kan komma att krävas hos patienter med nedsatt leverfunktion med tanke på emtricitabins minimala levermetabolism och renala elimineringsväg (se avsnitt 4.2 och 5.2). Hos hiv-1-infekterade patienter med tidigare nedsatt leverfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter bör övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos dessa patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

#### Effekter på njurar

Emtricitabin och tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna genom en kombination av glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenofoviridisoproxil i klinisk praxis (se avsnitt 4.8).

Innan emtricitabin/tenofoviridisoproxil sätts in för behandling av hiv-1-infektion eller för användning av profylax före exponering rekommenderas att kreatininclearance beräknas för alla personer.

Hos personer utan riskfaktorer för njursjukdom rekommenderas det att njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) kontrolleras efter två till fyra veckors användning, efter tre månaders användning och därefter var tredje till var sjätte månad.

Hos personer som löper risk att utveckla njursjukdom krävs tätare kontroll av njurfunktionen.

Se även nedan under ”*Samtidig administrering av andra läkemedel*”.

#### *Hiv-1-infekterade patienter*

Om serumfosfatvärdet är <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till <50 ml/min hos patienter som får emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av koncentrationer av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Man bör överväga att avbryta behandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter med kreatininclearance sänkt till <50 ml/min eller serumfosfat sänkt till <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med emtricitabin/tenofoviridisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Emtricitabin/tenofoviridisoproxils renala säkerhetsprofil har endast studerats i mycket begränsad utsträckning hos hiv-1-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min). Dosintervalljusteringar rekommenderas för hiv-1-infekterade patienter med kreatininclearance 30 - 49 ml/min (se avsnitt 4.2). Begränsade data från kliniska studier tyder på att det förlängda dosintervallet inte är optimalt och kan leda till ökad toxicitet och möjligen inadekvat effekt. Vidare i en liten klinisk studie hade en delgrupp med patienter med kreatininclearance mellan 50 och 60 ml/min, som fick tenofoviridisoproxil i kombination med emtricitabin var 24:e timme, en 2–4 gånger högre exponering för tenofovir och försämrad njurfunktion (se avsnitt 5.2). Därför måste en noggrann bedömning av nytta och risk göras när emtricitabin/tenofoviridisoproxil används hos patienter med kreatininclearance <60 ml/min och njurfunktionen ska övervakas noggrant. Dessutom bör den kliniska behandlingseffekten övervakas noggrant hos patienter som får emtricitabin/tenofoviridisoproxil med förlängt dosintervall. Användning av emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och inte till patienter som behöver hemodialys eftersom lämpliga dosminskningar inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### *Emtricitabin/tenofoviridisoproxil för PrEP*

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil har inte studerats hos personer som inte har infekterats med hiv-1 med kreatininclearance <60 ml/min och rekommenderas därför inte för användning i denna population. Om serumfosfatvärdet är <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till <60 ml/min hos personer som får emtricitabin/tenofoviridisoproxil som profylax före exponering bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av koncentrationer av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Man bör överväga att avbryta behandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos personer med kreatininclearance sänkt till <60 ml/min eller serumfosfat sänkt till <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med emtricitabin/tenofoviridisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

#### Effekter på benvävnad

Abnormiteter i benvävnad (som sällan bidrar till frakturer) kan vara förknippade med proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8). Om abnormiteter i benvävnaden misstänks ska lämplig rådgivning sökas.

#### *Hiv-1-infektion*

I en kontrollerad klinisk studie över 144 veckor som jämförde tenofoviridisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin och efavirenz hos antiretroviralnaiva patienter observerades små minskningar av bentäthet (BMD) i höften och ryggraden i båda behandlingsgrupperna. Minskningar av BMD i ryggraden och förändringar av benvävnadens biomarkörer från baslinjen var signifikant större i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil efter 144 veckor. Minskningar av BMD i höften var signifikant större i denna grupp fram till 96 veckor. Det fanns dock ingen ökad risk för frakturer eller tecken på kliniskt relevanta abnormiteter i benvävnaden under de 144 veckorna.

I andra studier (prospektiva studier och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil som en del av en regim som innehöll en förstärkt proteashämmare. Alternativa behandlingsregimer ska övervägas för patienter med osteoporos och hög risk för frakturer.

#### Emtricitabin/tenofoviridisoproxil för PrEP

I kliniska studier av personer som inte hade infekterats med hiv-1 observerades små minskningar av BMD. I en studie med 498 män var de genomsnittliga förändringarna från baslinjen fram till vecka 24 mellan -0,4 % till -1,0 % i höft, ryggrad, lårbenshals och trokanter hos män som fick emtricitabin/tenofoviridisoproxil -profylax dagligen (n = 247) jämfört med placebo (n = 251).

#### 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 antiretroviral kombinationsterapi (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 är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni.

Varje symtom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats förekomma i miljöer med immunreakivering; men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter behandling satts in.

#### Opportunistiska infektioner

Hiv-1-infekterade patienter som får emtricitabin/tenofoviridisoproxil eller någon annan antiretroviral terapi kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer av en hiv-infektion. Därför ska dessa patienter kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

#### Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (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 rådås att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

#### Samtidig administrering av andra läkemedel

Användning av emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil och nefrotoxiska medel inte kan undvikas bör njurfunktionen övervakas varje vecka.

Fall av akut njursvikt efter insättande av hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofoviridisoproxil och som har riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om emtricitabin/tenofoviridisoproxil administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

En högre risk för nedsatt njurfunktion har rapporterats hos hiv-1-infekterade patienter som får tenofoviridisoproxil i kombination med en ritonavir- eller kobicistatförstärkt proteashämmare. Noggrann övervakning av njurfunktionen krävs hos dessa patienter (se avsnitt 4.5). Hos hiv-1-infekterade patienter med renala riskfaktorer bör samtidig administrering av tenofoviridisoproxil med en förstärkt proteashämmare övervägas omsorgsfullt.

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamid eller andra cytidinanaloger såsom lamivudin (se avsnitt 4.5).

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

#### *Användning med ledipasvir och sofosbuvir*

Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och ledipasvir/sofosbuvir har visat sig öka plasmakoncentrationen av tenofovir, särskilt när läkemedlet används tillsammans med en hiv-regim som innehåller tenofoviridisoproxil och en farmakokinetisk förstärkare (ritonavir eller kobicistat).

Säkerheten med tenofoviridisoproxil när läkemedlet administreras samtidigt med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare har ej fastställts. Eventuella risker och den eventuella nytta som förknippas med samtidig administrering ska beaktas, särskilt hos patienter med ökad risk för nedsatt njurfunktion. Patienter som får ledipasvir/sofosbuvir samtidigt med tenofoviridisoproxil och en förstärkt, hiv-specifik proteashämmare ska övervakas med avseende på tenofoviridisoproxilrelaterade biverkningar.

#### *Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin:*

Samtidig administrering rekommenderas inte eftersom det resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40–60 % vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-celldatalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofoviridisoproxil har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer.

### Trippelbehandling med nukleosider

Man har rapporterat en hög frekvens av virologisk terapivikt och även resistensutveckling, i tidiga stadier, när tenofoviridisoproxil kombinerats med lamivudin och abakavir eller med lamivudin och didanosin, givet en gång dagligen. Det finns en nära strukturell likhet mellan lamivudin och emtricitabin samt likheter i farmakokinetiken och farmakodynamiken för dessa två medel. Därför kan samma problem observeras om emtricitabin/tenofoviridisoproxil administreras tillsammans med en tredje nukleosidanalogue.

### Äldre

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil har inte studerats hos personer över 65 år. Det är mer sannolikt att personer över 65 år har nedsatt njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid administrering av emtricitabin/tenofoviridisoproxil till äldre personer.

### Hjälpämnen

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada innehåller laktosmonohydrat och natrium.

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Eftersom Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Stada innehåller emtricitabin och tenofoviridisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Stada. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Emtricitabins och tenofovirs farmakokinetik vid steady-state påverkades inte när emtricitabin och tenofoviridisoproxil administrerades tillsammans jämfört med när respektive läkemedel doserades ensamt.

*In vitro* och kliniska farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att potentialen för CYP450-förmedlade interaktioner mellan emtricitabin respektive tenofoviridisoproxil och andra läkemedel är låg.

### Samtidig användning rekommenderas inte

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Stada ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofoviralafenamid eller andra cytidinanaloger, såsom lamivudin (se avsnitt 4.4). Emtricitabin/tenofoviridisoproxil skall inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

*Didanosin:* Samtidig administrering av emtricitabin/tenofoviridisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 2).

*Läkemedel som elimineras via njurarna:* Eftersom emtricitabin och tenofovir elimineras främst via njurarna kan samtidig administrering av emtricitabin/tenofoviridisoproxil och läkemedel som sätter ned njurfunktionen eller konkurrerar om aktiv tubulär sekretion (t.ex. cidofovir) höja serumkoncentrationerna av emtricitabin, tenofovir och/eller de samtidigt administrerade läkemedlen.

Användning av emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotiskt läkemedel. Några exempel inkluderar men är inte begränsade till aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin-2 (se avsnitt 4.4).

### Övriga interaktioner



Interaktioner mellan emtricitabin/tenofoviridisoproxil eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel visas i tabell 2 nedan (ökning visas som "↑", minskning som "↓", oförändrat som "↔", två gånger dagligen som "b.i.d." och en gång dagligen som "q.d."). Om data finns tillgängligt för 90 %-igt konfidensintervall visas det inom parantes.

**Tabell 2: Interaktioner mellan emtricitabin/tenofoviridisoproxil eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel**

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxil 245 mg
<b>INFEKTIONSLÄKEMEDEL</b>		
<b>Antiretrovirala läkemedel</b>		
<b>Proteashämmare</b>		
Atazanavir/ Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 till ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50 till ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46 till ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Darunavir/ Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Lopinavir/ Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 till ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 % (↑ 37 till ↑ 66)	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxil 245 mg
<b>NRTIer</b>		
Didanosine/ Tenofoviridisoproxil	Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40 - 60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-celldatalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med Tenofoviridisoproxil har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer för behandling av hiv-1-infektion.	Samtidig administrering av emtricitabin/tenofoviridisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % till ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44 till ↓ 12) C <sub>min</sub> : EB  Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 till ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↓ 96 till ↑ 108) C <sub>min</sub> : EB	Lamivudine och emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxil 245 mg
Efavirenz/Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 2) C <sub>min</sub> : EB  Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 till ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (↓ 6 till ↑ 22) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av efavirenz krävs.
<b>INFEKTIONSLÄKEMEDEL</b>		
<b>Virushämmande medel mot hepatit B-virus (HBV)</b>		
Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxil	Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 till ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 0) C <sub>min</sub> : EB  Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 till ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1 % (↓ 7 till ↑ 6) C <sub>min</sub> : EB	Adefovirdipivoxil och emtricitabin/tenofovir disoproxil ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxil 245 mg
<b>Virushämmande medel mot hepatit C-virus (HCV)</b>		
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 till ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68 % (↑ 54 till ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118 % (↑ 91 till ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007 <sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 34 till ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 45 till ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 % (↑ 27 till ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % (↑ 37 till ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47 % (↑ 38 till ↑ 57)</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och atazanavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta njurkontroller, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxil 245 mg
<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.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 till ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37 % (↓ 48 till ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 % (↑ 34 till ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 till ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64 % (↑ 54 till ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59 % (↑ 49 till ↑ 70)</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och darunavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med tätakontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofovirdisoproxil 245 mg
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 till ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 41 till ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (↓ 43 till ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007 2: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 till ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56 till ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137 till ↑ 197)</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirine/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007 2: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxil 245 mg
	Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 till ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74 till ↑ 110)	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 till ↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 till ↑ 16)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % (↑ 8 till ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Ingen dosjustering krävs.
Ribavirin/Tenofoviridisoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 till ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 11 till ↑ 1) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av ribavirin krävs.
<b>Virushämmande medel mot herpesvirus</b>		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 22 till ↑ 11) C <sub>min</sub> : EB  Emtricitabine: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 20 till ↑ 1) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av famciklovir krävs.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxil 245 mg
<b>Antimykobakteriella medel</b>		
Rifampicin/Tenofoviridisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 till ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16 % (↓ 22 till ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15 % (↓ 12 till ↓ 9)	Ingen dosjustering krävs.
<b>ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL</b>		
Norgestimat/Etinylestradiol/ Tenofoviridisoproxil	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 till ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 27 till ↑ 24) C <sub>min</sub> : EB  Etinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6 % (↓ 13 till ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2 % (↓ 9 till ↑ 6)	Ingen dosjustering av norgestimat/etinylestradiol krävs.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
Takrolimus/Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 till ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3 % (↓ 3 till ↑ 9) C <sub>min</sub> : EB  Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 17 till ↓ 5) C <sub>min</sub> : EB  Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 till ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 till ↑ 27) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av takrolimus krävs.
<b>NARKOTISKA ANALGETIKA</b>		
Metadon/Tenofoviridisoproxil	Metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 till ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5 % (↓ 3 till ↑ 14) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av metadon krävs.

EB = ej beräknat.

<sup>1</sup> Data genererade från samtidig dosering med ledipasvir/sofosbuvir. Administrering med 12 timmars mellanrum gav liknande resultat.

<sup>2</sup> Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 - 1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Djurstudier med emtricitabin och tenofoviridisoproxil tyder inte på reproduktionstoxikologiska



effekter (se avsnitt 5.3). Användning av emtricitabin/tenofoviridisoproxil kan därför övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

#### Amning

Det har visats att emtricitabin och tenofovir utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av emtricitabin och tenofovir på nyfödda/spädbarn. Emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska därför inte användas under amning.

Generellt sett, bör hiv-infekterade kvinnor enligt rekommendation inte under några omständigheter amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv till barnet.

#### Fertilitet

Inga humandata om effekten av emtricitabin/tenofoviridisoproxil finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av emtricitabin eller tenofoviridisoproxil på fertiliteten.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Personer bör dock informeras om att yrsel har rapporterats under behandling både med emtricitabin och tenofoviridisoproxil.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofil

*Hiv-1-infektion:* De oftast rapporterade biverkningar med möjligt eller troligt samband med emtricitabin och/eller tenofoviridisoproxil var illamående (12 %) och diarré (7 %) i en öppen randomiserad klinisk studie (GS-01-934), se avsnitt 5.1. Säkerhetsprofilen för emtricitabin och tenofoviridisoproxil i denna studie överensstämde med tidigare erfarenheter av de enskilda innehållsämnen när dessa vart och ett för sig gavs med andra antiretrovirala medel.

*Profylax före exponering:* Inga nya biverkningar av emtricitabin/tenofoviridisoproxil identifierades i två randomiserade placebokontrollerade studier (iPrEx, Partners PrEP) där 2 830 vuxna som inte hade infekterats med hiv-1 fick emtricitabin/tenofoviridisoproxil en gång dagligen för profylax före exponering. Patienterna övervakades i median under 71 respektive 87 veckor. Den vanligaste biverkningen som rapporterades i emtricitabin/tenofoviridisoproxil -gruppen i iPrEx-studien var huvudvärk (1 %).

#### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone möjligt samband med behandling med innehållsämnen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada från kliniska studier och erfarenheten efter introduktion på marknaden hos hiv-1-infekterade patienter redovisas i tabell 3 nedan för varje organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) eller sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ).

**Tabell 3: Sammanfattning i tabellform av biverkningar associerade med de enskilda innehållsämnen i emtricitabin och tenofoviridisoproxil baserad på kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden**

Frekvens	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>		
Vanliga:	neutropeni	
Mindre vanliga:	anemi <sup>2</sup>	
<i>Immunsystemet:</i>		
Vanliga:	allergisk reaktion	

<b>Frekvens</b>	<b>Emtricitabin</b>	<b>Tenofovirdisoproxil</b>
<i>Metabolism och nutrition:</i>		
Mycket vanliga:		hypofosfatemi <sup>1</sup>
Vanliga:	hyperglykemi, hypertriglyceridemi	
Mindre vanliga:		hypokalemi <sup>1</sup>
Sällsynta:		laktacidosis
<i>Psykiska störningar:</i>		
Vanliga:	insomni, onormala drömmar	
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>		
Mycket vanliga:	huvudvärk	yrsel
Vanliga:	yrsel	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen:</i>		
Mycket vanliga:	diarré, illamående	diarré, kräkningar, illamående
Vanliga:	förhöjt amylas inklusive förhöjt pankreasamylas, förhöjt serumlipas, kräkningar, buksmärta, dyspepsi	buksmärta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga:		pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>		
Vanliga:	förhöjt serumaspartatamino- transferas (ASAT) och/eller förhöjt serumalaninamino- transferas (ALAT), hyperbilirubinemi	förhöjda transaminaser
Sällsynta:		lever steatos, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>		
Mycket vanliga:		urtikaria
Vanliga:	vesikulobullösa hudutslag, pustulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag, hudutslag, pruritus, urtikaria, missfärgning av huden (ökad pigmentering) <sup>2</sup>	
Mindre vanliga:	angioödem <sup>3</sup>	
Sällsynta:		angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>		
Mycket vanliga:	förhöjt kreatinkinas	
Mindre vanliga:		rabdomyolys <sup>1</sup> , muskelsvaghet <sup>1</sup>
Sällsynta:		osteomalaci (manifesterad som skelettmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) <sup>1,3</sup> , myopati <sup>1</sup>
<i>Njurar och urinvägar:</i>		
Mindre vanliga:		förhöjt kreatinin, proteinuri, proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom
Sällsynta:		njursvikt (akut och kronisk), akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) <sup>3</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>		
Mycket vanliga:		asteni

Frekvens	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
Vanliga:	smärta, asteni	

<sup>1</sup> Denna biverkning kan förekomma som en följd av proximal renal tubulopati. Den anses inte ha något orsakssamband med tenofoviridisoproxil i frånvaro av detta tillstånd.

<sup>2</sup> Anemi var vanligt och missfärgning av huden (ökad pigmentering) var mycket vanligt när emtricitabin gavs till pediatrika patienter.

<sup>3</sup> Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden men observerades inte i randomiserade, kontrollerade kliniska studier med emtricitabin på vuxna eller pediatrika patienter med hiv eller i randomiserade kontrollerade kliniska studier med tenofoviridisoproxil eller programmet för utökad tillgång till tenofoviridisoproxil. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som exponerats för emtricitabin i randomiserade kontrollerade kliniska studier (n = 1 563) eller tenofoviridisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n = 7 319).

### Beskrivning av valda biverkningar

*Nedsatt njurfunktion:* Eftersom emtricitabin/tenofoviridisoproxil kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofoviridisoproxil. Hos vissa hiv-1 infekterade patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofoviridisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baslinjen, framskriden hiv-sjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.4).

*Interaktion med didanosin:* Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin rekommenderas inte eftersom den resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40 - 60 %, vilket kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.5). Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats.

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

*Immunreaktiveringssyndrom:* 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 tillstånd (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå 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).

### Pediatrik population

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas inte till denna population (se avsnitt 4.2).

### Andra särskilda populationer

*Personer med nedsatt njurfunktion:* Eftersom tenofoviridisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med emtricitabin/tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

*Patienter med samtidig hiv- och HBV- eller HCV-infektion:* Biverkningsprofilen för emtricitabin och tenofoviridisoproxil hos ett begränsat antal hiv-infekterade patienter i studien GS-01-934 som samtidigt var infekterade med HBV (n=13) eller HCV (n=26) liknade den som har observerats hos

hiv-infekterade patienter utan samtidig HBV/HCV-infektion. Som väntat i denna patientpopulation inträffade dock förhöjt ASAT och ALAT oftare än i den allmänna hiv-infekterade populationen.

*Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling:* Hos patienter med HBV-infektion har kliniska och laboratoriemässiga tecken på hepatit uppträtt efter utsättande av behandling (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 till:

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
www.lakemedelsverket.se

## **4.9 Överdoser**

Om överdosering inträffar måste man övervaka personen vad gäller tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och tillämpa understödande standardbehandling efter behov.

Upp till 30 % av emtricitabindosen och cirka 10 % av tenofovir-dosen kan elimineras med hemodialys. 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 hivinfektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR03

#### Verkningsmekanism

Emtricitabin är en nukleosidanalog av cytidin. Tenofovir-disoproxil omvandlas *in vivo* till tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analog av adenosinmonofosfat. Både emtricitabin och tenofovir har aktivitet som är specifik för humant immunbristvirus (hiv-1 och hiv-2) och hepatit B-virus.

Emtricitabin och tenofovir är fosforylerade av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat respektive tenofovir-difosfat. Studier *in vitro* har visat att både emtricitabin och tenofovir kan fosforyleras helt när de kombineras i celler. Emtricitabintrifosfat och tenofovir-difosfat hämmar hiv-1 omvänt transkriptas kompetitivt, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Både emtricitabintrifosfat och tenofovir-difosfat är svaga hämmare av DNA-polymeraserna hos däggdjur och det förelåg inga tecken på mitokondrietoxicitet *in vitro* eller *in vivo*.

#### *Antiviral aktivitet in vitro*

Synergistisk antiviral aktivitet observerades med kombinationen av emtricitabin och tenofovir *in vitro*. Additiva till synergistiska effekter observerades i kombinationsstudier med proteashämmare och med hämmare av hiv omvänt transkriptas (nukleosid- och icke-nukleosidanaloger).

#### Resistens

*In vitro:* Resistens har observerats *in vitro* och hos vissa hiv-1-infekterade patienter till följd av att M184V/I-mutationen utvecklas med emtricitabin eller K65R-mutationen utvecklas med tenofovir. Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-mutationen var korsresistenta mot lamivudin, men behöll

känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin. K65R-mutationen kan även selekteras av abakavir och didanosin, och resulterar i reducerad känslighet för dessa medel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovir. Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen. Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 omvänt transkriptas selekterats av tenofovir vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för abakavir, emtricitabin, lamivudin och tenofovir.

Hiv-1 som uttrycker tre eller fler tymidinanalog-associerade mutationer (TAMs) som inkluderade antingen M41L eller L210W omvänt transkriptas mutation uppvisade nedsatt mottaglighet för behandlingen med tenofovirdisoproxil. {

*In vivo – behandling av hiv-1:* I en öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) med patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare, utfördes genotypning på plasma-hiv-1-isolat från alla patienter med bekräftad hiv-RNA >400 kopior/ml vecka 48, 96 eller 144 eller vid den tidpunkt då behandlingen med försökläkemedlet utsatts i förtid. Från och med vecka 144:

- M184V/I-mutationen utvecklades i 2/19 (10,5 %) isolat analyserade från patienter i gruppen som fick emtricitabin/tenofovirdisoproxil/efavirenz och i 10/29 (34,5 %) isolat analyserade från gruppen som fick lamivudin/zidovudin/efavirenz (p-värde <0,05, Fishers exakta test som jämförde emtricitabin-+tenofovirdisoproxil-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen för alla patienter).
- Inga analyserade virus innehöll K65R- eller K70E-mutationen.
- Genotypisk resistens mot efavirenz, främst K103N-mutationen, utvecklades hos virus från 13/19 (68 %) patienter i gruppen som fick emtricitabin/tenofovirdisoproxil/efavirenz och hos virus från 21/29 (72 %) patienter i jämförelsegruppen.

*In vivo – profylax före exponering:* Plasmaprover från 2 kliniska studier av försökspersoner som inte hade infekterats med hiv-1, iPrEx och Partners PrEP, analyserades med avseende på 4 hiv-1-varianter som uttryckte aminosyrasubstitutioner (dvs. K65R, K70E, M184V och M184I) som potentiellt ger upphov till resistens mot tenofovir eller emtricitabin. I den kliniska studien iPrEx detekterades inte några hiv-1-varianter som uttryckte K65R, K70E, M184V eller M184I vid tiden för serokonvertering bland försökspersoner som blev infekterade med hiv-1 efter rekrytering till studien. Hos 3 av 10 försökspersoner som hade akut hiv-1-infektion vid rekrytering till studien detekterades M184I- och M184V-mutationer i hiv hos 2 av 2 försökspersoner i emtricitabin/tenofovirdisoproxil-gruppen och 1 av 8 försökspersoner i placebogruppen.

I den kliniska studien Partners PrEP detekterades inte några hiv-1-varianter som uttryckte K65R, K70E, M184V eller M184I vid tidpunkten för serokonvertering bland försökspersoner som blev infekterade med hiv-1 under studiens gång. Hos 2 av 14 försökspersoner som hade akut hiv-infektion vid rekrytering till studien detekterades K65R-mutationen i hiv hos 1 av 5 försökspersoner i gruppen med tenofovirdisoproxil 245 mg och M184V-mutationen (associerad med resistens mot emtricitabin) detekterades i hiv hos 1 av 3 försökspersoner i emtricitabin/tenofovirdisoproxil-gruppen.

#### Kliniska uppgifter

*Behandling av hiv-1-infektion:* I en öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) fick hiv-1-infekterade patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare emtricitabin, tenofovirdisoproxil och efavirenz givet en gång om dagen (n=255) eller en fast kombination av lamivudin och zidovudin givet två gånger om dagen och efavirenz en gång om dagen (n=254). Patienter i emtricitabin- och tenofovirdisoproxil-gruppen gavs emtricitabin/tenofovirdisoproxil och efavirenz från vecka 96 till vecka 144. Vid baseline hade de randomiserade grupperna likartat medianvärde för plasma-hiv-1-RNA (5,02 respektive 5,00 log<sub>10</sub> kopior/ml) och CD4-tal (233 respektive 241 celler/mm<sup>3</sup>). Det primära slutgiltiga effektmåttet för denna studie var uppnående och bibehållande av bekräftade hiv-1-RNA-koncentrationer <400 kopior/ml över 48 veckor. Sekundära effektanalyser över 144 veckor inkluderade den andel av patienterna som hade hiv-1-RNA-koncentrationer <400 eller <50 kopior/ml, och skillnad i CD4-talet från baseline.

Primära slutgiltiga data för 48 veckor visade att kombinationen emtricitabin, tenofoviridisoproxil och efavirenz hade överlägsen antiviral effekt jämfört med den fasta kombinationen lamivudin och zidovudin med efavirenz, som framgår av tabell 4. Sekundära slutgiltiga data för 144 veckor visas också i tabell 4.

**Tabell 4: Effektdata för 48 och 144 veckor från studie GS-01-934 i vilken emtricitabin, tenofoviridisoproxil och efavirenz gavs till hiv-1-infekterade patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare**

	GS-01-934 Behandling i 48 veckor		GS-01-934 Behandling i 144 veckor	
	Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil+ efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz	Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil+ efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz
Hiv-1-RNA <400 kopior/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p-värde	0,002**		0,004**	
% skillnad (95 % CI)	11 % (4 % till 19 %)		13% (4 % till 22 %)	
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml (TLOVR)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
p-värde	0,021**		0,082**	
% skillnad (95 % CI)	9 % (2 % till 17 %)		8 % (-1 % till 17 %)	
Genomsnittlig skillnad i CD4-tal från baseline (celler/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-värde	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
% skillnad (95 % CI)	32 (9 till 55)		41 (4 till 79)	

\* Patienter som fick emtricitabin, tenofoviridisoproxil och efavirenz gavs emtricitabin/tenofoviridisoproxil plus efavirenz från vecka 96 till 144.

\*\* P-värdet är baserat på Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifierat för CD4-talet vid baseline  
TLOVR=Time to Loss of Virological Response (tid till förlust av virologiskt svar)

a: Van Elteren-test

I en randomiserad klinisk studie (M02-418) behandlades 190 vuxna som tidigare inte fått antiretroviral terapi en gång om dagen med emtricitabin och tenofoviridisoproxil i kombination med lopinavir/ritonavir en eller två gånger om dagen. I vecka 48 uppvisade 70 % respektive 64 % av patienterna hiv-1-RNA <50 kopior/ml efter behandlingarna med lopinavir/ritonavir en respektive två gånger om dagen. Den genomsnittliga skillnaden i CD4-tal från baseline var +185 celler/mm<sup>3</sup> och +196 celler/mm<sup>3</sup> efter behandlingarna med lopinavir/ritonavir en respektive två gånger om dagen.

Begränsad klinisk erfarenhet av patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion tyder på att emtricitabin eller tenofoviridisoproxil i antiretroviral kombinationsterapi för att behandla hiv-infektionen resulterar i en reduktion av HBV-DNA (3 log<sub>10</sub>-reduktion respektive 4 - 5 log<sub>10</sub>-reduktion) (se avsnitt 4.4).

*Profylax före exponering:* Den kliniska studien iPrEx (CO-US-104-0288) utvärderade emtricitabin/tenofoviridisoproxil eller placebo hos 2 499 män (eller transgenderkvinnor) som inte hade infekterats av hiv som har sex med män och som ansågs löpa stor risk för hiv-infektion. Försökspersonerna övervakades under 4 237 person år. Egenskaperna vid baslinjen sammanfattas i tabell 5.

**Tabell 5: Studiepopulation från studien CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	Placebo (n = 1 248)	Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (n = 1 251)
Ålder (år), medel (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Race, N (%)		

	<b>Placebo (n = 1 248)</b>	<b>Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (n = 1 251)</b>
Svart/afrikansk amerikan	97 (8)	117 (9)
Vit	208 (17)	223 (18)
Blandad/övrigt	878 (70)	849 (68)
Asiatisk	65 (5)	62 (5)
<b>Spanskättad/ latinoetnicitet, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Sexuella riskfaktorer vid screening</b>		
Antal partner föregående 12 veckor, medel (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI föregående 12 veckor, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI med partner hiv+ (eller okänd status) föregående 6 månader, N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Deltog i transaktionssex senaste 6 månaderna, N (%)	510 (41)	517 (41)
Känd partner hiv+ senaste 6 månaderna, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfilisseroreaktivitet, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Serumherpes simplex virus typ 2-infektion, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Urinleukocyteteras-positiv, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = unprotected receptive anal intercourse (oskyddat mottagande analsamlag).

Förekomsten av hiv-serokonvertering, över lag och i delgruppen, där oskyddat mottagande vid analt samlag rapporterades visas i tabell 6. Effekten var starkt korrelerad med följsamhet som bedöms genom detektering av läkemedelsnivåer i plasma eller intracellulärt i en fallkontrollstudie (tabell 7).

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

	<b>Placebo</b>	<b>Emtricitabin/tenofovirdisoproxil</b>	<b>P-värde<sup>a,b</sup></b>
<b>mITT-analys</b>			
Serokonverteringar/N	83 / 1 217	48 / 1 224	0,002
Relativ riskreducering (95 % CI) <sup>b</sup>	42 % (18 %, 60 %)		
<b>URAI inom 12 veckor före screening, mITT-analys</b>			
Serokonverteringar/N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Relativ riskreducering (95 % CI) <sup>b</sup>	52 % (28 %, 68 %)		

<sup>a</sup> P-värden enligt logranktest. P-värden för URAI avser nollhypotesen att effekt skiljde sig mellan delgruppsstrata (URAI, ej URAI).

<sup>b</sup> Relativ riskreducering beräknad för mITT baserat på incident serokonvertering, dvs. som inträffar efter baslinjen t.o.m. första besöket efter studiens avslut (cirka 1 månad efter sista dispenseringen av studieläkemedlet).

**Tabell 7: Effekt och följsamhet i studien CO-US-104-0288 (iPrEx, matchad fall-kontrollanalys)**

<b>Kohort</b>	<b>Läkemedel detekterat</b>	<b>Läkemedel ej detekterat</b>	<b>Relativ riskreducering (2-sidigt 95 % CI)<sup>a</sup></b>
Hiv-positiva försökspersoner	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
Hiv-negativa matchade kontrollförsökspersoner	63 (44 %)	81 (56 %)	—

<sup>a</sup> Relativ riskreducering beräknad på incidens (efter baslinjen) av serokonvertering från den dubbelblinda behandlingsperioden t.o.m. 8-veckorsuppföljningsperioden. Endast prover från försökspersoner som randomiserats till emtricitabin/tenofovirdisoproxil utvärderades med avseende på detekterbara nivåer av TDF-DP i plasma eller intracellulärt.

Den kliniska studien Partners PrEP (CO-US-104-0380) utvärderade emtricitabin/tenofovirdisoproxil, tenofovirdisoproxil 245 mg eller placebo hos 4 758 försökspersoner som var serodiskordanta, heterosexuella par från Kenya eller Uganda som inte hade infekterats av hiv. Försökspersonerna följdes under 7 830 person år. Egenskaperna vid baslinjen sammanfattas i tabell 8.

**Tabell 8: Studiepopulation från studien CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Placebo (n = 1 584)	Tenofovir-disoproxil 245 mg (n = 1,584)	Emtricitabin/tenofovir-disoproxil (n = 1 579)
Ålder (år), median (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Kön, N (%)</b>			
Man	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Kvinna	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Nyckelegenskaper hos paren, N (%) eller median (Q1, Q3)</b>			
Gift med studiepartner	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
År samlevnad med studiepartner	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
År medveten om studiepartners hivstatus	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

Förekomsten av hiv-serokonvertering visas i tabell 9. Andelen hiv-1-serokonvertering hos män var 0,24/100 person år av exponering för emtricitabin/tenofovir-disoproxil och andelen hiv-1-serokonvertering hos kvinnor var 0,95/100 person år av exponering för emtricitabin/tenofovir-disoproxil. Effekten var starkt korrelerad med följsamhet vilket bedömdes genom detektering av läkemedelsnivåer i plasma eller intracellulärt. Effekten var högre bland deltagare i delgrupper som fick aktiv rådgivning om följsamhet och som visas i tabell 10.

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

	Placebo	Tenofovir-disoproxil 245 mg	Emtricitabin/tenofovir-disoproxil
Serokonverteringar/N <sup>a</sup>	52 / 1 578	17 / 1 579	13 / 1 576
Förekomst per 100 personår (95 % CI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relativ riskreducering (95 % CI)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

<sup>a</sup> Relativ riskreducering beräknad för mITT-kohort baserat på incidens av (efter baslinjen) serokonvertering. Jämförelser för aktiva studiegrupper är gjorda jämfört med placebo.

**Tabell 10: Effekt och följsamhet i studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

Kvantifiering av studieläkemedel	Antal med tenofovir detekterat/Totala prover (%)		Riskuppskattning för hiv-1-skydd: Detektion jämfört med ej detektion av tenofovir	
	Fall	Kohort	Relativ riskreducering (95 % CI)	p-värde
FTC/TDF grupp <sup>a</sup>	3 / 12 (25 %)	375 / 465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
TDF grupp <sup>a</sup>	6 / 17 (35 %)	363 / 437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	<0,001
Följsamhet delstudie	Följsamhet delstudiedeltagare <sup>b</sup>		Relativ riskreducering (95 % CI)	p-värde
	Placebo	Tenofovir-disoproxil 245 mg + emtricitabin/tenofovir-disoproxil		
Serokonverteringar/ N <sup>b</sup>	14 / 404 (3.5 %)	0 / 745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	<0,001



<sup>a</sup> "Fall" = hiv-serokonverterare; "Kohort" = 100 slumpmässigt valda försökspersoner från respektive grupp med tenofoviridisoproxil 245 mg och emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Endast prover från Fall och Kohort från försökspersoner randomiserade antingen till tenofoviridisoproxil 245 mg eller emtricitabin/tenofoviridisoproxil utvärderades med avseende på detekterbara nivåer på tenofovir i plasma.

<sup>b</sup> Delstudiedeltagare fick aktiv följsamhetsövervakning, dvs. ej anmälda hembesök och tableträkning samt rådgivning för att förbättra följsamhet med studieläkemedlet.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för emtricitabin/tenofoviridisoproxil för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för emtricitabin/tenofoviridisoproxil för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av hiv-1-infektion och för profylax före exponering (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Bioekvivalens mellan en emtricitabin/tenofoviridisoproxil filmdragerad tablett och en emtricitabin 200 mg hård kapsel och en tenofoviridisoproxil 245 mg filmdragerad tablett fastställdes efter administrering av en engångsdos till fastande friska försökspersoner. Efter oral administrering av emtricitabin/tenofoviridisoproxil till friska försökspersoner absorberas emtricitabin och tenofoviridisoproxil snabbt och tenofoviridisoproxil omvandlas till tenofovir. Maximala emtricitabin- och tenofovirkoncentrationer har observerats i serum inom 0,5 - 3,0 timmar efter intag på fastande mage. Administrering av emtricitabin/tenofoviridisoproxil tillsammans med en fettrik eller en lätt måltid fördröjde tidpunkten för maximala tenofovirkoncentrationer med cirka 45 minuter och ökade tenofovirs AUC och  $C_{max}$  med cirka 35 % respektive 15 %, jämfört med vid administrering på fastande mage. För att optimera absorptionen av tenofovir bör emtricitabin/tenofoviridisoproxil helst tas tillsammans med föda.

### Distribution

Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för emtricitabin och tenofovir till cirka 1,4 l/kg respektive 800 ml/kg. Efter oral administrering av emtricitabin eller tenofoviridisoproxil distribueras emtricitabin och tenofovir i stor utsträckning till hela kroppen. Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var <4 % och oberoende av koncentrationen i ett område mellan 0,02 och 200 µg/ml.

Tenofovirs proteinbindning *in vitro* var mindre än 0,7 och 7,2 % till plasma- respektive serumprotein vid en tenofovirkoncentration mellan 0,01 och 25 µg/ml.

### Metabolism

Emtricitabins metabolism är begränsad. 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). *In vitro*-studier har visat att varken tenofoviridisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP450-enzymerna. Varken emtricitabin eller tenofovir hämmade läkemedelsmetabolismen *in vitro*, förmedlad av någon av de viktigaste humana CYP450-isoformer som är involverade i läkemedelsmetabolismen. Emtricitabin hämmade inte heller uridin-5'-difosfoglukonyltransferas, det enzym som är ansvarigt för glukuronidering.

### 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 eliminationen av emtricitabin cirka 10 timmar.

Tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna både via filtration och ett aktivt tubulärt transportsystem med cirka 70 - 80 % av dosen utsöndrad oförändrad i urinen efter intravenös administrering. Skenbart clearance var i medeltal cirka 307 ml/min. Njurclearance har uppskattats till

cirka 210 ml/min, vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar att aktiv tubulär sekretion är en viktig del i eliminationen av tenofovir. Efter oral administrering är halveringstiden för eliminationen av tenofovir cirka 12 - 18 timmar.

#### Äldre

Farmakokinetiska studier med emtricitabin eller tenofovir har inte utförts på äldre (över 65 år).

#### Kön

Farmakokinetiken av emtricitabin och tenofovir är ungefär densamma hos manliga och kvinnliga patienter.

#### Etnicitet

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetik för emtricitabin har observerats med avseende på etnicitet. Farmakokinetiken för tenofovir har inte särskilt studerats hos olika etniska grupper.

#### Pediatrik population

Farmakokinetiska studier med emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte utförts på barn och ungdomar (under 18 år). Steady-state-farmakokinetiken för tenofovir utvärderades hos 8 hiv-1-infekterade ungdomspatienter (i åldrarna 12 till <18 år) med kroppsvikt  $\geq 35$  kg och hos 23 hiv-1-infekterade barn i åldrarna 2 till <12 år. Den tenofovirexponering som uppnåddes hos dessa pediatrika patienter som fick dagliga orala doser med tenofovirdisoproxil 245 mg eller 6,5 mg/kg kroppsvikt tenofovirdisoproxil upp till en maximal dos på 245 mg liknade exponeringar som uppnåddes hos vuxna som fick doser en gång dagligen med tenofovirdisoproxil 245 mg. Inga farmakokinetiska studier har utförts med tenofovirdisoproxil hos barn under 2 år. Farmakokinetiken av emtricitabin hos spädbarn, barn och ungdomar (från 4 månader upp till 18 år) liknade i allmänhet den som observerats hos vuxna.

#### Nedsatt njurfunktion

Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för emtricitabin och tenofovir efter samtidig administrering av de separata beredningarna eller som emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiska parametrar bestämdes huvudsakligen efter administrering av engångsdoser emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg till icke-hiv-infekterade försökspersoner med olika grader av nedsatt njurfunktion. Graden av nedsatt njurfunktion definierades enligt baseline kreatininclearance (CrCl) (normal njurfunktion när CrCl >80 ml/min; lätt nedsatt njurfunktion med CrCl = 50-79 ml/min; måttligt nedsatt njurfunktion med CrCl = 30-49 ml/min och svårt nedsatt njurfunktion med CrCl = 10-29 ml/min).

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för emtricitabin (% CV) från 12 (25 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  till 20 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ , 25 (23 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  respektive 34 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  hos försökspersoner med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 (12 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  till 3 064 (30 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ , 6 009 (42 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  respektive 15 985 (45 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  hos försökspersoner med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Hos hiv-1-infekterade patienter med måttligt nedsatt njurfunktion förväntas det ökade dosintervallet för emtricitabin/tenofovirdisoproxil resultera i högre maximala plasmakoncentrationer och lägre  $C_{\text{min}}$ -nivåer än hos patienter med normal njurfunktion. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Hos försökspersoner med terminal njurinsufficiens (*End Stage Renal Disease, ESRD*) i behov av hemodialys ökade läkemedelsexponeringarna mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 72 timmar till 53 (19 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  för emtricitabin och under 48 timmar till 42 857 (29 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$  för tenofovir.

En liten klinisk studie utfördes för att utvärdera säkerheten, den antivirala aktiviteten och farmakokinetiken för tenofoviridisoproxil i kombination med emtricitabin hos hiv-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion. En delgrupp med patienter med baseline kreatininclearance mellan 50 och 60 ml/min, som fick en dos om dagen, hade 2–4 gånger så hög exponering för tenofovir och försämrad njurfunktion.

#### Nedsatt leverfunktion

Emtricitabin/tenofoviridisoproxils farmakokinetik har inte studerats hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion.

Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos icke-HBV-infekterade individer med olika grader av leverinsufficiens. I allmänhet liknade emtricitabins farmakokinetik hos HBV-infekterade individer den hos friska och hos hiv-infekterade individer.

En engångsdos av 245 mg tenofoviridisoproxil har givits till icke-hiv-infekterade försökspersoner med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt Child-Pugh-Turcotte-skalan (CPT). Tenofovirs farmakokinetik ändrades inte väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering krävs hos dessa patienter. Medelvärdet (% CV) för tenofovirs  $C_{max}$  och  $AUC_{0-\infty}$  var 223 (34,8 %) ng/ml respektive 2 050 (50,8 %) ng•timme/ml hos patienter med normal leverfunktion, jämfört med 289 (46,0 %) ng/ml respektive 2 310 (43,5 %) ng•timme/ml hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och 305 (24,8 %) ng/ml respektive 2 740 (44,0 %) ng•timme/ml hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

*Emtricitabin:* Gångse studier avseende emtricitabins säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

*Tenofoviridisoproxil:* Gångse studier avseende tenofoviridisoproxils säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Effekter sågs i studier avseende allmäntoxicitet hos råttor, hundar och apor vid exponeringar större än eller lika stora som klinisk exponering, inkluderar toxisk påverkan på njurar och skelett och en sänkning av fosfathalten i serum. Dessa effekter bedöms vara möjliga vid klinisk användning. Toxisk påverkan på skelettet diagnostiserades som osteomalaci (apor) och minskad BMD (råttor och hundar). Toxisk påverkan på skelettet hos unga vuxna råttor och hundar uppträdde vid exponeringar  $\geq 5$ -gånger exponeringen hos pediatrika eller vuxna patienter; toxisk påverkan på skelettet uppträdde hos juvenila infekterade apor vid mycket höga exponeringar efter subkutan administrering ( $\geq 40$ -gånger exponeringen hos patienter). Fynden i studier på råttor och apa visade att det fanns en substansrelaterad minskning i tarmabsorption av fosfat med potentiell sekundär reduktion av BMD.

Gentoxicitetsstudier visade positiva resultat i muslymfomanalysen *in vitro*, tvetydiga resultat i en av de stammar som användes i Ames test och svagt positiva resultat i en UDS-test (*unscheduled DNA synthesis test*) på primära hepatocyter från råttor. Det var emellertid negativt i ett mikrokärntest på musbenmärg *in vivo*.

Orala karcinogenicitetsstudier på råttor och mus visade endast en låg förekomst av duodenala tumörer vid en extremt hög dos i mus. Dessa tumörer torde inte vara relevanta för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofoviridisoproxil reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i peri- och postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

*Kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil:* Studier med en kombination av dessa två komponenter visade ingen exacerbation av toxikologiska effekter, i gentoxicitets- eller allmäntoxicitetsstudier på minst en månad, jämfört med studier med de enskilda komponenterna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Pregelatiniserad majsstärkelse  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat (E470b)

#### *Filmdragering:*

Polyvinyl alkohol (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Talk (E553b)  
Indigokarmin (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader.  
Hållbarhet i öppnad förpackning: 30 dagar vid förvaring vid högst 25 °C.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) med en barnskyddande förslutning av polypropen (PP), innehållande 30 filmdragerade tabletter och en HDPE behållare med torkmedlet kiselgel, fritt inne i burken.

Förpackningsstorlekar: 1 x 30 filmdragerade tabletter och 3 x 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

53625

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2016-08-24

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2019-02-15