

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (motsvarande 291,22 mg tenofovirdisoproxilfosfat eller 136 mg tenofovir).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Natrium

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

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Grön till ljusgrön, oval, filmdragerad tablett med de ungefärliga dimensionerna 18 x 10 mm, präglad på ena sidan med "E T" och slät på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hiv-1-infektion

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva är även avsett för behandling av hiv-1-infekterade ungdomar i åldern 12 till < 18 år när NRTI-resistens eller toxicitet utesluter användande av första linjens läkemedel (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Profylax före exponering (PrEP)

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva bör sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Dosering

Behandling av hiv hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre som väger minst 35 kg: En tablett en gång dagligen.

Förebyggande av hiv hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre som väger minst 35 kg: 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 komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva. Se produktresumén för dessa läkemedel.

Vid missad dos av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas ska Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva tas så snart som möjligt och det normala doseringsschemat ska sedan återupptas. Vid missad dos av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva 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 Teva ska en ny tablett tas. Om kräkning sker efter mer än 1 timme efter intag av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva 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).

Vuxna med nedsatt njurfunktion:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva 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 vuxna med nedsatt njurfunktion

	Behandling av hiv-1-infektion	Profylax före exponering
Lätt nedsatt njurfunktion (CrCl 50–80 ml/min)	Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång dagligen med emtricitabin och tenofovir (se avsnitt 4.4).	Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång dagligen med emtricitabin och tenofovir hos personer som inte är infekterade med hiv-1 med CrCl 60–80 ml/min. Emtricitabin och tenofovir 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 Teva 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 Teva rekommenderas inte för användning i denna population.
Svårt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) och hemodialyspatienter	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva rekommenderas inte eftersom	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva

	lämpliga dosreduceringar inte kan uppnås med kombinationstabletten.	rekommenderas inte för användning i denna population.
--	---	---

Barn med nedsatt njurfunktion:

Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva rekommenderas inte till hiv-1-infekterade pediatrika patienter under 18 års ålder med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

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

Pediatrik population: Säkerhet och effekt för emtricitabin och tenofovirdisoproxil för barn under 12 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med hiv-1-stammar med mutationer

Kombinationen av emtricitabin och 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

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil är inte alltid effektiv i förebyggandet av överföringen av hiv-1. Tiden fram till start av skyddseffekt sedan behandling med kombinationen av emtricitabin och tenofovir har inletts är okänd.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva 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:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva tas för profylax före exponering.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovir.

Om kliniska symtom som överensstämmer med akut viral infektion föreligger och senare (< 1 månad) exponering för hiv-1 misstänks ska användningen av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva skjutas

upp i minst en månad och hiv-1-status bekräftas på nytt innan behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva. Effekten hos kombinationen av emtricitabin och tenofovir när det gäller reduktion 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 hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatit B-virus (HBV) eller hepatit C-virus (HCV).

Säkerhet och effekt för kombinationen av emtricitabin och tenofovir 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 eller sofosbuvir och velpatasvir”.

Tenofovirdisoproxil är indicerat för behandling av HBV och emtricitabin har visat sig vara aktivt mot HBV i farmakodynamiska studier men säkerhet och effekt för kombinationen av emtricitabin och tenofovir har inte specifikt fastställts hos patienter med kronisk HBV-infektion.

Utsättande av behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva hos patienter med HBV kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med HBV som avbryter behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva ska övervakas noggrant med både kliniska och laboratoriemässiga 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 leverdekomensation.

Leversjukdom

Säkerhet och effekt för kombinationen av emtricitabin och tenfovirdisoproxil 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 kombinationen av emtricitabin och tenfovirdisoproxil 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 och benvävnad hos vuxna

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, hypofosfateri och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenfovirdisoproxil i klinisk praxis (se avsnitt 4.8).

Kontroll av njurarna

Innan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva 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*”.

Övervakning av njurarna hos 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Den renala säkerhetsprofilen för kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil används hos patienter med kreatininclearance < 60 ml/min och njurfunktionen ska övervakas noggrant. Dessutom bör den kliniska behandlingseffekten övervakas noggrant hos patienter som får kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil med förlängt dosintervall. Användning av kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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).

Övervakning av njurarna vid PrEP:

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Effekter på benvävnad:

Skelettabnormiteter som osteomalaci, som kan manifestera sig som ihållande eller förvärrad skelettsmärta, och som vid sällsynta tillfällen kan bidra till frakturer, kan associeras med tenofovirdisoproxil-inducerad proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8). Om abnormiteter i benvävnaden misstänks eller påvisas ska lämplig rådgivning sökas.

Behandling av hiv-1-infektion

En minskning av skelettets bentäthet (BMD) har observerats med tenofovirdisoproxil hos patienter med hiv- eller hepatit B-infektion, i randomiserade, kontrollerade, kliniska prövningar som pågått i upp till 144 veckor. Denna minskade bentäthet förbättrades i allmänhet efter avslutad behandling.

I andra studier (prospektiva studier och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofovirdisoproxil som en del av en regimen som innehöll en förstärkt proteashämmare. Sammantaget med tanke på de skelettabnormiteter som associerades med tenofovirdisoproxil och begränsningarna beträffande långtidsdata på effekten av tenofovirdisoproxil på skeletthälsa och frakturnrisk, ska alternativa behandlingsregimer ska övervägas för patienter med osteoporos eller med frakturer i anamnesen.

Om skelettabnormitet misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 profylax med kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil dagligen (n = 247) jämfört med placebo (n = 251).

Effekter på njurar och benvävnad i den pediatrika populationen

Det råder ovisshet om de toxiska effekterna av tenofovirdisoproxil på njurar och benvävnad på lång sikt vid behandling av hiv-1-infektion i den pediatrika populationen och långtidseffekterna av kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil på njurar och benvävnad vid användning som profylax före exponering hos ungdomar som inte är infekterade (se avsnitt 5.1). Inte heller kan reversibiliteten av njurtoxiciteten efter upphörd behandling med tenofovirdisoproxil för behandling av hiv-1 eller efter upphörd användning av kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil som profylax före exponering fastställas fullt ut.

Ett multidisciplinärt omhändertagande rekommenderas för att från fall till fall och på ett adekvat sätt väga nyttan mot risken med behandlingen, besluta om lämpliga kontroller under behandlingen, inklusive beslut om utsättande av behandlingen, samt överväga behovet av tillskott.

Vid användning av kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil som profylax före exponering bör individerna utvärderas på nytt vid varje besök för att säkerställa om de kvarstår på hög risk för hiv-1-infektion. Risken för hiv-1-infektion bör balanseras mot de potentiella effekterna på njurar och benvävnad vid långtidsanvändning av kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil.

Effekter på njurarna:

Biverkningar på njurarna som överensstämmer med proximal renal tubulopati har i den kliniska studien GS-US-104-0352 rapporterats hos hiv-1-infekterade barn i åldern 2 till < 12 år (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Kontroll av njurarna

Liksom hos hiv-1-infekterade vuxna (se ovan) ska njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) bedömas före behandling och kontrolleras under behandling.

Övervakning av njurarna

Om serumfosfat bekräftas vara < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pediatrika patienter som får kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en

vecka. Detta bör innefatta koncentrationsmätningar av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Om störningar i njurfunktionen misstänks eller detekteras bör en njurläkare konsulteras för ställningstagande till om behandlingen ska avbrytas eller inte. Man bör också överväga att avbryta behandlingen med kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet

Samma rekommendationer som för vuxna gäller (se Samtidig administrering av andra läkemedel nedan).

Nedsatt njurfunktion

Användning av kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil rekommenderas inte till pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Behandling med kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil bör inte inledas hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion och bör sättas ut hos pediatrika patienter som utvecklar nedsatt njurfunktion under behandling med kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil.

Effekter på benvävnad

Tenofoviridisoproxil kan orsaka en minskning av BMD. Effekterna av tenofoviridisoproxilrelaterade förändringar i BMD på benvävnadens tillstånd och risken för frakturer i framtiden är oviss (se avsnitt 5.1).

Om abnormiteter i benvävnaden detekteras eller misstänks hos pediatrika patienter bör en endokrinolog och/eller njurläkare konsulteras.

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 hivinfekterade 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 ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats förekomma i miljöer med immunreaktivering, men den rapporterade

tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter att behandling satts in.

Opportunistiska infektioner

Hiv-1-infekterade patienter som får kombinationen av emtricitabin och 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 rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Samtidig administrering av andra läkemedel

Användning av kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med kombinationen av emtricitabin och 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 kombinationen av emtricitabin och 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.

Kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamid eller andra cytidinanaloger såsom lamivudin (se avsnitt 4.5). Kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

Användning med ledipasvir och sofosbuvir, sofosbuvir och velpatasvir eller sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir:

Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 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, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 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, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir samtidigt med tenofoviridisoproxil och en förstärkt, hiv-specifik proteashämmare ska övervakas med avseende på tenofoviridisoproxil-relaterade biverkningar.

Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin:

Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Trippelbehandling med nukleosider

Man har rapporterat en hög frekvens av virologisk terapivikt och även resistensutveckling, i tidiga stadier, när tenofovirdisoproxil 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil administreras tillsammans med en tredje nukleosidanalog.

Äldre

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil till äldre personer.

Hjälpämnen

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eftersom denna kombination innehåller emtricitabin och tenofovirdisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Emtricitabins och tenofovirs farmakokinetik vid steady-state påverkades inte när emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil och andra läkemedel är låg.

Samtidig användning rekommenderas inte

Som en fast kombination ska emtricitabin och tenofovirdisoproxil inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin eller tenofovirdisoproxil, tenofoviralfenamid eller andra cytidinanaloger, såsom lamivudin (se avsnitt 4.4).

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil skall inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

Didanosin: Samtidig administrering av kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt 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 komponenterna i den fasta kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil eller deras 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 den fasta doskombinationen av emtricitabin och tenofovir eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antiretrovirala läkemedel		
Proteashämmare		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 till ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 till ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 till ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 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/ Tenofovirdisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 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/ Tenofovirdisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 till ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 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.	
NRTIer		
Didanosin/ Tenofovirdisoproxil	Samtidig administrering av	Samtidig administrering av kombinationen av emtricitabin

	tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %.	och tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Ökad systemisk exponering för didanosin kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin med en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-cellalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin givet samtidigt med tenofovirdisoproxilbehandling har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer av hiv-1-infektionsbehandling.
Didanosin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Lamivudin/Tenofovirdisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % till ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 till ↓ 12) C _{min} : EB Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 till ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 till ↑ 108) C _{min} : EB	Lamivudin och kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).
Efavirenz/Tenofovirdisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 till ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 2) C _{min} : EB Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 till ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 till ↑ 22) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av efavirenz krävs.
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Virushämmande medel mot hepatit B-virus (HBV)		
Adefovirdipivoxil/ Tenofovirdisoproxil	Adefovirdipivoxil:	Adefovirdipivoxil och

	AUC: ↓ 11 % (↓ 14 till ↓ 7) C_{max}: ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 0) C_{min}: EB Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 till ↑ 0) C_{max}: ↓ 1 % (↓ 7 till ↑ 6) C_{min}: EB	kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).
Virushämmande medel mot hepatit C-virus (HCV)		
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.)¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 till ↑ 121) C_{max}: ↑ 68 % (↑ 54 till ↑ 84) C_{min}: ↑ 118 % (↑ 91 till ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 34 till ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45 till ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27 till ↑ 64) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37 till ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38 till ↑ 57)	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).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och

	Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 till ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 till ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 till ↑ 63) Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 till ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 till ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 till ↑ 70)	darunavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 till ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 till ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 till ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin:	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).

	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 till ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 till ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 till ↑ 197)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 till ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 % (↑ 74 till ↑ 110)	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).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔	Ingen dosjustering krävs. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenfovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).

	$C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 till ↑ 71) $C_{\max}$: ↑ 61% (↑ 51 till ↑ 72) $C_{\min}$: ↑ 115% (↑ 105 till ↑ 126)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↑ 42 % (↑ 37 till ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 till ↑ 164) $C_{\max}$: ↑ 55 % (↑ 41 till ↑ 71) $C_{\min}$: ↑ 301 % (↑ 257 till ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↑ 39 % (↑ 20 till ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↑ 29 % (↑ 15 till ↑ 44) Emtricitabin: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↔ $C_{\min}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ $C_{\max}$: ↑ 55 % (↑ 43 till ↑ 68) $C_{\min}$: ↑ 39 % (↑ 31 till ↑ 48)	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenfovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och atazanavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenfovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenfovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) +	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 till ↓ 20) $C_{\max}$: ↓ 38 % (↓ 46	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenfovirdisoproxil,

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	till ↓ 29) GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 till ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 till ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 till ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 till ↑ 59)	sofosbuvir/velpatasvir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 till ↓ 22) C_{max}: ↓ 41 % (↓ 51 till ↓ 29) GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 till ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 till ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin:	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och lopinavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).

	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % (↑ 27 till ↑ 57) C _{min} : ↔	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21 % (↓ 58 till ↑ 48) Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 till ↑ 45) C _{max} : ↑ 46 % (↑ 39 till ↑ 54) C _{min} : ↑ 70 % (↑ 61 till ↑ 79)	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).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 till ↑ 67) GS-3310072: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 till ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 till ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 till ↓ 48) Efavirenz:	Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och efavirenz förväntas minska plasmakoncentrationen av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och behandlingar som innehåller efavirenz rekommenderas inte.

	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 till ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 till ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 till ↑ 143)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 till ↑ 46) C_{max}: ↑ 44 % (↑ 33 till ↑ 55) C_{min}: ↑ 84 % (↑ 76 till ↑ 92)	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).
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg +100 mg q.d.)³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och darunavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

	Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C _{max} : ↑ 72% C _{min} : ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 60% C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	r och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 till ↑ 10) GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 till ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 till ↑ 45) C _{min} : ↔	Ingen dosjustering krävs.
Ribavirin/Tenofovirdisoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 till ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11 till ↑ 1) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av ribavirin krävs.
Virushämmande medel mot herpesvirus		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 till ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 till ↑ 11) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av famciklovir krävs.

	Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 till ↑ 1) C _{min} : EB	
Antimykobakteriella medel		
Rifampicin/Tenofoviridisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 till ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 till ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 till ↓ 9)	Ingen dosjustering krävs.
ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Norgestimat/Etinylestradiol/Tenofoviridisoproxil	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 till ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 till ↑ 24) C _{min} : EB Etinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 till ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 till ↑ 6)	Ingen dosjustering av norgestimat/etinylestradiol krävs.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Takrolimus/Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 till ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 till ↑ 9) C _{min} : EB Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 till ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 till ↓ 5) C _{min} : EB Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 till ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 till ↑ 27) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av takrolimus krävs.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon/Tenofoviridisoproxil	Metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 till ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 till ↑ 14) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av metadon krävs.

EB = ej beräknat.

N/A = not applicable (ej tillämpligt).

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

² Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

³ Studie med tillagd voxilaprevir 100 mg för att uppnå förväntade exponeringar av voxilaprevir hos patienter med HCV-infektion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (över 1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin och tenofovirdisoproxil. Djurstudier med emtricitabin och tenofovirdisoproxil tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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. Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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

Inga humandata om effekten av kombinationen av emtricitabin och tenofovir finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av emtricitabin eller tenofovirdisoproxil 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. Patienterna bör dock informeras om att yrsel har rapporterats under behandling både med emtricitabin och med tenofovirdisoproxil.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone möjligt samband med behandling med innehållsämnen i kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil från kliniska prövningar 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Tabell 3: Sammanfattning i tabellform av biverkningar associerade med de enskilda innehållsämnen i kombinationen av 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 ²	
<i>Immunsystemet:</i>		
Vanliga:	allergisk reaktion	
<i>Metabolism och nutrition:</i>		
Mycket vanliga:		hypofosfatemi ¹
Vanliga:	hyperglykemi, hypertriglyceridemi	
Mindre vanliga:		hypokalemi ¹
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:		leversteatos, 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) ²	
Mindre vanliga:	angioödem ³	
Sällsynta:		angioödem
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>		
Mycket vanliga:	förhöjt kreatinkinase	
Vanliga:		minskad bentäthet
Mindre vanliga:		rabdomyolys ¹ , muskelsvaghet ¹
Sällsynta:		osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{1,3} , myopati ¹
<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) ³ , nefrogen diabetes insipidus
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>		
Mycket vanliga:		asteni
Vanliga:	smärta, asteni	

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

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

³Denna 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 tenofovirdisoproxil eller programmet för utökad tillgång till tenofovirdisoproxil. 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 tenofovirdisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n = 7 319).

Beskrivning av valda biverkningar

Nedsatt njurfunktion: Eftersom kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofovirdisoproxil. Hos vissa hiv-1-infekterade patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofovirdisoproxil. 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 tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.4).

Laktacidosis

Fall av laktacidosis har rapporterats med tenofovirdisoproxil enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter som har predisponerande faktorer, såsom patienter med dekompenenserad leversjukdom eller patienter som samtidigt får läkemedel som är kända för att inducera laktacidosis, löper ökad risk för svår laktacidosis under behandling med tenofovirdisoproxil, inklusive dödlig utgång.

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hivinfekterade 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 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

Bedömningen av emtricitabinrelaterade biverkningar baseras på erfarenhet från tre pediatrika studier (n = 169) där behandlingsnaiva (n = 123) och behandlingserfarna (n = 46) hiv-infekterade pediatrika patienter i åldern 4 månader till 18 år behandlades med emtricitabin i kombination med andra

antiretrovirala läkemedel. Utöver de biverkningar som rapporterades för vuxna, uppträdde anemi (9,5 %) och hudmissfärgning oftare i kliniska studier med pediatrika patienter än i studier med vuxna (se avsnitt 4.8, *Sammanfattning av biverkningar i tabellform*).

Bedömningen av tenofovirdisoproxilrelaterade biverkningar baseras på två randomiserade studier (studie GS-US-104-0321 och GS-US-104-0352) med 184 hiv-infekterade pediatrika patienter (i åldern 2 till < 18 år) som fick behandling med tenofovirdisoproxil (n = 93) eller placebo/aktivt jämförelsepreparat (n = 91) i kombination med andra retrovirala läkemedel under 48 veckor (se avsnitt 5.1). De biverkningar som observerades hos pediatrika patienter som fick behandling med tenofovirdisoproxil stämde överens med de som observerades i kliniska studier med tenofovirdisoproxil hos vuxna (se avsnitt 4.8, *Sammanfattning av biverkningar i tabellform* och 5.1).

Minskningar av BMD har rapporterats hos pediatrika patienter. Hos hiv-1-infekterade ungdomar (i åldern 12 till < 18 år) var de Z-poäng för BMD som observerades hos försökspersoner som fick tenofovirdisoproxil lägre än de som observerades hos försökspersoner som fick placebo. Hos hiv-1-infekterade barn (i åldern 2 till 15 år) var de Z-poäng för BMD som observerades hos försökspersoner som gick över till tenofovirdisoproxil lägre än de som observerades hos försökspersoner som stod kvar på sin behandlingsregim innehållande stavudin eller zidovudin (se avsnitt 4.4 och 5.1).

I studien GS-US-104-0352 exponerades 89 pediatrika hiv-1-infekterade pediatrika patienter med en medianålder på 7 år (intervall 2 till 15 år) för tenofovirdisoproxil under en mediantid på 331 veckor. Åtta av de 89 patienterna (9.0%) avbröt sitt deltagande i studien på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5.6%) hade laboratoriefynd som överensstämde med proximalt renalt tubulopati. Av dessa avbröt 4 patienter behandlingen med tenofovirdisoproxil. Sju patienter hade en glomerulär filtrationshastighet (GFR) på mellan 70 och 90 ml/min/1,73 m². Bland dem fick tre patienter en kliniskt betydande nedgång i uppskattad GFR under behandlingen, vilken förbättrades när behandlingen med tenofovirdisoproxil avbröts.

Andra särskilda populationer

Individer med nedsatt njurfunktion: Eftersom tenofovirdisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla vuxna med nedsatt njurfunktion som behandlas med kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2). Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva rekommenderas inte till pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Patienter med samtidig hiv- och HBV- eller HCV-infektion: Biverkningsprofilen för emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Upp till 30 % av emtricitabindosen och cirka 10 % av tenofovirdosen 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 hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR03

Verkningsmekanism

Emtricitabin är en nukleosidanalogue av cytidin. Tenofovirdisoproxil omvandlas *in vivo* till tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analogue 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 fosforyleras av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat respektive tenofovirdifosfat. Studier *in vitro* har visat att både emtricitabin och tenofovir kan fosforyleras helt när de kombineras i celler. Emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat hämmar hiv-1-omvänt transkriptas kompetitivt, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Både emtricitabintrifosfat och tenofovirdifosfat 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 för 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 tymidinanalogue-associerade mutationer (TAMs) som inkluderade antingen M41L- eller L210W-mutation i omvänt transkriptas 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 försöksläkemedlet 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/tenofoviridisoproxil/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 gruppen med kombinationen emtricitabin och tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil 245 mg och M184V-mutationen (associerad med resistens mot emtricitabin) detekterades i hiv hos 1 av 3 försökspersoner i gruppen med kombinationen emtricitabin och tenofoviridisoproxil.

Kliniska uppgifter

Behandling av hiv-1-infektion: I en öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) fick hiv-1-infekterade vuxna patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare emtricitabin, tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil-gruppen gavs kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil 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 log₁₀ kopior/ml) och CD4-tal (233 respektive 241 celler/mm³). Det primära slutgiltiga effektmåttet för denna studie var uppnående och bibehållande av bekräftade hiv-1-RNA-koncentrationer < 400 kopior/ml över 48 veckor. Sekundära effekttanalyser 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 ³)	+190	+158	+312	+271
p-värde	0,002 ^a		0,089 ^a	
Skillnad (95 % CI)	32 (9 till 55)		41 (4 till 79)	

* Patienter som fick emtricitabin, tenofoviridisoproxil och efavirenz gavs kombinationen av tenofoviridisoproxil och emtricitabin 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 också 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/mm³ och +196 celler/mm³

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 log₁₀-reduktion respektive 4-5 log₁₀-reduktion) (se avsnitt 4.4).

Profylax före exponering: Den kliniska studien iPrEx (CO-US-104-0288) utvärderade kombinationen av emtricitabin och 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 personår. Egenskaperna vid baslinjen sammanfattas i tabell 5.

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

	Placebo (n = 1 248)	Kombination av emtricitabin och tenofoviridisoproxil (n = 1 251)
Ålder (år), medel (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Ras, N (%)		
Svart/afrikansk amerikan	97 (8)	117 (9)
Vit	208 (17)	223 (18)
Blandad/övrigt	878 (70)	849 (68)
Asiatisk	65 (5)	62 (5)
Spanskättad/latinoetnicitet, N (%)	906 (73)	900 (72)
Sexuella riskfaktorer vid screening		
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 (%)	1009 (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 (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serumherpes simplexvirus typ 2-infektion, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (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)

	Placebo	Kombination av emtricitabin och tenofoviridisoproxil	P-värde ^{a, b}
mITT-analys			
Serokonverteringar/N	83/1 217	48/1 224	0,002
Relativ riskreducering (95 % CI) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
URAI inom 12 veckor före screening, mITT-analys			
Serokonverteringar/N	72/753	34/732	0,0349
Relativ riskreducering (95 % CI) ^b	52 % (28 %, 68 %)		

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

^b 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)

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

^a 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 kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil utvärderades med avseende på detekterbara nivåer av tenofoviridisoproxil DP i plasma eller intracellulärt.

Den kliniska studien Partners PrEP (CO-US-104-0380) utvärderade kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil, tenofoviridisoproxil 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 personår. 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)	Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil (n = 1 579)
Ålder (år), median (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Kön, N (%)			
Man	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Kvinna	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Nyckelegenskaper hos paren, N (%) eller median (Q1, Q3)			
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 hiv-status	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 personår av exponering för kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil och andelen hiv-1-serokonvertering hos kvinnor var 0,95/100 personår av exponering för kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil. 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	Tenofovirdisoproxil 245 mg	Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil
Serokonverteringar/N^a	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 %)

^a 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/tenofovirdisoproxil-grupp ^a	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Tenofovirdisoproxil-grupp ^a	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
	Följsamhet delstudiedeltagare^b			
Följsamhet delstudie	Placebo	Tenofovirdisoproxil 245 mg+kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil	Relativ riskreducering (95 % CI)	p-värde

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
Serokonverteringar /N ^b	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

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

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

Pediatrik population

Inga kliniska studier har utförts med kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil i den pediatrika populationen.

Den kliniska effekten och säkerheten med kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil har fastställts genom studier som utförts med emtricitabin och tenofovirdisoproxil där dessa läkemedel gavs separat.

Studier med emtricitabin

Hos spädbarn och barn äldre än 4 månader uppnådde eller bibehöll majoriteten av patienterna som tog emtricitabin en fullständig suppression av plasma-hiv-1-RNA under 48 veckor (89 % uppnådde $\leq$ 400 kopior/ml och 77 % uppnådde $\leq$ 50 kopior/ml).

Studier med tenofovirdisoproxil

I studien GS-US-104-0321 behandlades 87 hiv-1-infekterade behandlingserfarna patienter i åldern 12 till < 18 år med tenofovirdisoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med en optimerad bakgrundsregim i 48 veckor. På grund av begränsningarna med studien påvisades inte nyttan av behandlingen med tenofovirdisoproxil vara större än nyttan med placebo, baserat på halterna av plasma-hiv-1-RNA vecka 24. Däremot förväntas en nytta av behandlingen för ungdomar, baserat på extrapolering av data från vuxna och jämförande farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2).

Hos patienter som fick behandling med tenofovirdisoproxil eller placebo var den genomsnittliga Z-poängen för BMD i ländryggen -1,004 resp. -0,809 och den genomsnittliga Z-poängen för BMD i hela kroppen -0,866 resp. -0,584 vid baslinjen. De genomsnittliga förändringarna i Z-poäng för BMD i ländryggen var vid vecka 48 (slutet av den dubbelblinda fasen) -0,215 och -0,165 och Z-poängen för BMD i hela kroppen var -0,254 och -0,179, för gruppen med tenofovirdisoproxil respektive gruppen med placebo. Den genomsnittliga andelen ökad BMD var lägre i gruppen med tenofovirdisoproxil jämfört med gruppen med placebo. Vid vecka 48 uppvisade sex ungdomar i gruppen med tenofovirdisoproxil och en ungdom i gruppen med placebo en signifikant förlust av BMD i ländryggen (definierat som > 4 % förlust). Bland 28 patienter som fick 96 veckors behandling med tenofovirdisoproxil sjönk Z-poängen för BMD med -0,341 för ländryggen och -0,458 för hela kroppen.

I studien GS-US-104-0352 randomiserades 97 behandlingserfarna patienter i åldern 2 till < 12 år med stabil, virologisk suppression på behandlingsregimer innehållande stavudin eller zidovudin till att ersätta antingen stavudin eller zidovudin med tenofovirdisoproxil (n = 48) eller fortsätta med sin ursprungliga behandlingsregim (n = 49) i 48 veckor. Vid vecka 48 hade 83 % av patienterna i gruppen med tenofovirdisoproxilbehandling och 92 % av patienterna i gruppen med stavudin eller zidovudinbehandling en hiv-1-RNA-koncentration på < 400 kopior/ml. Skillnaden i andelen patienter som bibehöll < 400 kopior/ml vid vecka 48 påverkades huvudsakligen av det högre antalet patienter som avbröt sitt deltagande i studien i gruppen med tenofovirdisoproxilbehandling. När saknade uppgifter exkluderades hade 91 % av patienterna i gruppen med tenofovirdisoproxilbehandling och 94

% av patienterna i gruppen med stavudin- eller zidovudinbehandling en hiv-1-RNA-koncentration på < 400 kopior/ml vid vecka 48.

Minskningar i BMD har rapporterats hos pediatrika patienter. Hos patienterna som fick behandling med tenofovirdisoproxil eller stavudin eller zidovudin var den genomsnittliga Z-poängen för BMD i ländryggen -1,034 resp. -0,498 och den genomsnittliga Z-poängen för BMD i hela kroppen var -0,471 resp. -0,386, vid baslinjen. De genomsnittliga förändringarna vid vecka 48 (slutet på den randomiserade fasen) för gruppen med tenofovirdisoproxil respektive gruppen med stavudin eller zidovudin, var -0,032 och -0,087 i Z-poäng för BMD i ländryggen samt -0,184 och -0,027 i Z-poäng för hela kroppen. Den genomsnittliga andelen ökad benmassa i ländryggen vid vecka 48 i gruppen med tenofovirdisoproxilbehandling liknade den i gruppen med stavudin- eller zidovudinbehandling. Ökningen av benmassa i hela kroppen var lägre i gruppen med tenofovirdisoproxilbehandling jämfört med gruppen med stavudin- eller zidovudinbehandling. En försöksperson som behandlades med tenofovirdisoproxil men ingen försöksperson som behandlades med stavudin eller zidovudin fick en signifikant (> 4 %) förlust av BMD i ländryggen vid vecka 48. Z-poängen för BMD sjönk med -0,012 i ländryggen och med -0,338 i hela kroppen hos de 64 försökspersoner som behandlades med tenofovirdisoproxil i 96 veckor. Z-poängen för BMD var inte justerade för längd och vikt.

I studien GS-US-104-0352 avbröt 8 av 89 pediatrika patienter (9.0%) som exponerades för tenofovirdisoproxil sitt deltagande i studien på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5.6%) hade laboratoriefynd som överensstämmer med proximalt renalt tubulopati, varav 4 hade avbrutit behandlingen med tenofovirdisoproxil (medianexponering för tenofovirdisoproxil 331 veckor).

Säkerhet och effekt för kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil för barn under 12 års ålder vid behandling av hiv-1-infektion har inte fastställts. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet innehållande emtricitabin och tenofovirdisoproxil 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 filmdragerad tablett med kombinationen av tenofovirdisoproxil och emtricitabin och en emtricitabin 200 mg hård kapsel och en tenofovirdisoproxil 245 mg filmdragerad tablett fastställdes efter administrering av en engångsdos till fastande friska försökspersoner. Efter oral administrering av kombinationen av tenofovirdisoproxil och emtricitabin till friska försökspersoner absorberas emtricitabin och tenofovirdisoproxil snabbt och tenofovirdisoproxil omvandlas till tenofovir. Maximala emtricitabin- och tenofovirkoncentrationer har observerats i serum inom 0,5-3,0 timmar efter intag på fastande mage. Administrering av kombinationen av tenofovirdisoproxil och emtricitabin 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 kombinationen av tenofovirdisoproxil och emtricitabin 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 tenofovirdisoproxil 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

tenofovirdisoproxil 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'-difosoglukuronyltransferas, 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 via 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 kombinationen av emtricitabin och 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 ≥ 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 för 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 kombinationen av tenofovirdisoproxil och emtricitabin hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiska parametrar bestämdes huvudsakligen efter administrering av engångsdoser emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg till icke-hiv-infekterade patienter 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 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ till 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$, 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ respektive 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion. Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ till 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$, 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ respektive 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion förväntas det ökade dosintervallet för kombinationen av tenofovirdisoproxil och emtricitabin resultera i högre maximala plasmakoncentrationer och lägre C_{min} -nivåer än hos patienter med normal njurfunktion. Hos individer 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 tenofovirdisoproxil 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.

Farmakokinetiken för emtricitabin och tenofovir hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats. Det finns inga uppgifter tillgängliga för att ge dosrekommendationer (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetik för kombinationen av tenofovirdisoproxil och emtricitabin har inte studerats hos patienter 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 tenofovirdisoproxil har givits till icke-hiv-infekterade patienter 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. Medelvärde (% CV) för tenofovirs C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ var 223 (34,8 %) ng/ml respektive 2 050 (50,8 %) $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ hos patienter med normal leverfunktion, jämfört med 289 (46,0 %) ng/ml respektive 2 310 (43,5 %) $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och 305 (24,8 %) ng/ml respektive 2 740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ 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.

Tenofovirdisoproxil: Gångse studier avseende tenofovirdisoproxils 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 mineraltäthet i skelettet (bone mineral density, BMD) (råttor och hundar). Toxisk påverkan på skelettet hos unga vuxna råttor och hundar uppträdde vid exponeringar ≥ 5 -gånger exponeringen hos pediatrika eller vuxna patienter; toxisk påverkan på skelettet uppträdde hos juvenila infekterade apor vid mycket höga exponeringar efter subkutan administrering (≥ 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. Tenofovirdisoproxil reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i peri- och postnatale toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil: 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:

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa (E460)

L-hydroxipropylcellulosa-lågsubstituerad (E463)

Hypromellose (E464)

Natriumstearylfumarat

Filmdragering:

Polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad) (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 2 år

HDPE-burk: 2 år

HDPE-burk

60 dagars hållbarhet efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister: Förvaras under 30 °C. Förvaras i blistret. Fuktkänsligt.

Burkar: Förvaras i burken. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister

OPA/Alu/PVC-Aluminiumblister

OPA/Alu/PE+torkmedel-Alu/PE-blister

Förpackningsstorlekar: 30, 30 (30x1) och 90 filmdragerade tabletter.

HDPE-burkar med barnskyddande förslutningar

100 ml vita, ogenomskinliga HDPE-burkar av hög densitet med 38 mm polypropenlock (PP-lock) och 3 g torkmedelsbehållare.

Förpackningsstorlekar: 30, 90 (3 burkar med vardera 30), multiförpackning innehållande 90 (3 förpackningar med vardera 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

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52673

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-06-02

Datum för den senaste förnyelsen: 2021-04-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-12