

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (motsvarande 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).

Hjälpämne med känd effekt: en filmdragerad tablett innehåller 0,76 mg sojalecitin.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit filmdragerad tablett i modifierad kapselform, präglad med "EM" på den ena sidan och "144" på andra sidan. Tablettens mått är cirka 19,20 mm x 9,70 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Behandling av hiv-1-infektion:

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed är även avsett för behandling av hiv-1-infekterade ungdomar 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 Tillomed är, i kombination med säkert sex, avsett som profylaxbehandling före exponering för att minska risken för sexuellt överförd hiv-1-infektion hos vuxna och ungdomar med hög risk (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2. Dosering och administreringsätt

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 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 ändra dosen av någon av komponenterna i Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed. Se produktresumén för dessa läkemedel.

Vid missad dos av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas ska Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed tas så snart som möjligt och det normala doseringsschemat ska sedan återupptas. Vid missad dos av

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

Särskilda populationer

Åldre: 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 Tillomed 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 (se avsnitt 4.4) | Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång dagligen hos personer som inte är infekterade med hiv med CrCl 60–80 ml/min. Användning rekommenderas inte för personer som inte är infekterade med hiv med CrCl < 60 ml/min eftersom läkemedlet inte har studerats i denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2). |
| Måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–49 ml/min) | Administrering var 48:e timme rekommenderas baserat på modellering av farmakokinetiska data för enkeldos för emtricitabin och tenofovirdisoproxil hos personer som inte är infekterade med hiv med varierande grader av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4). | Rekommenderas inte för användning i denna population. |
| Svårt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) och hemodialyspatienter | Rekommenderas inte, eftersom lämpliga dosreduceringar inte kan uppnås med kombinationstabletten. | Rekommenderas inte för användning i denna population. |

Barn med nedsatt njurfunktion:

Rekommenderas inte för användning till individer under 18 års ålder med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

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

Pediatrisk population:

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

Administreringssätt

Oral användning. Det är att föredra att Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed intas tillsammans med mat.

Den filmdragerade tabletten kan lösas upp i cirka 100 ml vatten, apelsinjuice eller druvjuice, som tas omedelbart.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot jordnöt eller soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning 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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed är inte alltid effektivt i förebyggandet av överföring av hiv-1. Tiden fram till start av skyddseffekt sedan behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed har inletts är okänd.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed ska endast användas för profylax före exponering som en del av en övergripande strategi för förebyggandet 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 Tillomed ska endast användas för att minska risken för hiv-1-infektion 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 Tillomed tas för profylax före exponering.

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil utgör inte en komplett regim för behandling för hiv-1, och hiv-1-resistensmutationer har uppträtt hos personer med ej detekterad hiv-1-infektion som endast tar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed.

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 Tillomed skjutas upp i minst en månad och hiv-1-status bekräftas på nytt innan behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed inleds för profylax före exponering.

Vikten av följsamhet:

Effekten av emtricitabin/tenofovirdisoproxil när det gäller reducering av risken för hiv-1-infektion är starkt korrelerad med följsamheten så som det har påvisats genom undersökning av mätbara läkemedelsnivåer i blodet (se avsnitt 5.1). Personer som inte har hiv-1-infektion ska med täta mellanrum rekommenderas att strikt följa det rekommenderade dagliga doseringsschemat för Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed.

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. Läkaren ska konsultera aktuella riktlinjer för behandling av hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatit B-virus (HBV) eller hepatit C-virus (HCV).

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

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

Tenofoviridisoproxil är indicerat för behandling av HBV och emtricitabin har visat sig vara aktivt mot HBV i farmakodynamiska studier, men säkerheten och effekten för emtricitabin/tenofoviridisoproxil har inte specifikt fastställts hos patienter med kronisk HBV-infektion.

Utsättande av behandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter med HBV kan vara associerad med svåra, akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med HBV som avbryter behandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska övervakas noggrant med både kliniska och 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 behandlingen eftersom hepatitexacerbation efter behandling kan leda till leverdekompensation.

Leversjukdom

Säkerhet och effekt för emtricitabin/tenofoviridisoproxil hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar har inte fastställts. Farmakokinetiken för tenofovir har studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och ingen dosjustering krävs. Farmakokinetiken för emtricitabin har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det är osannolikt att dosjusteringar av emtricitabin/tenofoviridisoproxil kan komma att krävas hos patienter med nedsatt leverfunktion, med tanke på emtricitabins minimala levermetabolism och renala elimineringsväg (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hos hiv-1-infekterade patienter med tidigare nedsatt leverfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter bör övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos dessa patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

Effekter på njurar och benvävnad hos vuxna

Effekter på njurarna

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

Kontroll av njurarna

Innan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 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 kontroller 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 en patient som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 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 behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed hos patienter med kreatininclearance minskat till < 50 ml/min eller serumfosfat sänkt till < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats. Den renala säkerhetsprofilen för emtricitabin/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, fick 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed används hos patienter med kreatininclearance < 60 ml/min, och njurfunktionen ska övervakas noggrant. Dessutom bör den kliniska behandlingseffekten övervakas noggrant hos patienter som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed med förlängt dosintervall. Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 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 medkombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Övervakning av njurarna vid profylax före exponering

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte studerats hos personer som inte har infekterats med hiv 1 med kreatininclearance < 60 ml/min och rekommenderas därför inte för användning för denna population. Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till < 60 ml/min hos personer som får emtricitabin/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 användningen av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed hos personer med kreatininclearance minskat till < 60 ml/min eller där serumfosfat minskat till < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 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 skelettabnormitet misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

Behandling av hiv-1-infektion

Minskningar av benmineraldensitet (BMD) har observerats med tenofovirdisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska prövningar under en tidsperiod på upp till 144 veckor

hos HIV- eller HBV-infekterade patienter. Dessa minskningar av benmineraldensitet förbättrades efter utsättande av behandling.

I andra studier (prospektiva och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil som en del av en regim som innehöll en bostrad proteashämmare. Sammantaget med tanke på de skelettabnormiteter som associerades med tenofoviridisoproxil och begränsningarna beträffande långtidsdata på effekten av tenofoviridisoproxil på skeletthälsa och frakturrisk, alternativa behandlingsregimer ska beaktas för patienter med osteoporos eller tidigare skelettfrakturer.

Profylax före exponering

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 profylaxbehandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil dagligen (n = 247) jämfört med placebo (n = 251).

Effekter på njurarna och skelettet hos den pediatrika populationen

Det råder osäkerhet om de toxiska effekterna av tenofoviridisoproxil på njurar och benvävnad på lång sikt vid behandling av hiv-1-infektion i den pediatrika populationen och långtidseffekterna av emtricitabin/tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil för behandling av hiv-1 eller efter upphörd användning av emtricitabin/tenofoviridisoproxil som profylax före exponering fastställts fullt ut.

Ett multidisciplinärt omhändertagande rekommenderas för att väga ut nyttan mot risken med användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed för behandling av hiv-1-infektion eller som profylax före exponering, besluta om lämpliga kontroller under behandlingen (inklusive beslut om utsättande av behandlingen) samt överväga behovet av tillskott från fall till fall.

Vid användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

Effekter på njurarna

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

Kontroll av njurarna

Njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) ska bedömas före påbörjad användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed för behandling av hiv-1 eller som profylax före exponering, och njurfunktionen ska kontrolleras under användning på samma sätt som för vuxna (se ovan).

Övervakning av njurarna

Om serumfosfat bekräftas vara $< 3,0$ mg/dl ($0,96$ mmol/l) hos pediatrika patienter som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 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 användningen av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed ska avbrytas eller inte. Man bör också överväga att avbryta användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed rekommenderas inte till individer under 18 års ålder med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Behandling med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed bör inte inledas hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion, och bör sättas ut hos pediatrika patienter som utvecklar nedsatt njurfunktion vid användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed.

Effekter på skelettet

Användning av tenofovirdisoproxil kan orsaka en minskning av BMD. Det är ovisst vilka effekter tenofovirdisoproxilassocierade förändringar av BMD har på den långsiktiga skeletthälsan och den framtida risken för frakturer (se avsnitt 5.1).

Om abnormiteter i benvävnaden detekteras eller misstänks vid användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed hos någon pediatrik patient 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 hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel 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 tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Opportunistiska infektioner

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

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunosuppression, 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med nefrotoxiska medel inte kan undvikas bör njurfunktionen övervakas varje vecka.

Fall av akut njursvikt efter insättande av högdos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofoviridisoproxil och som har riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed administreras samtidigt med 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.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamid eller andra cytidinanaloger, såsom lamivudin (se avsnitt 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 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 tenofoviridisoproxilrelaterade biverkningar.

Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin

Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin 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 emtricitabin/tenofovirdisoproxil administreras tillsammans med en tredje nukleosidanalog.

Äldre

Emtricitabin/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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed till äldre personer.

Sojalecitin

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed innehåller sojalecitin.

För patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja ska Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed inte användas.

Natrium

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

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eftersom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed innehåller emtricitabin och tenofovirdisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med emtricitabin/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-studier 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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid eller andra cytidinanaloger, såsom lamivudin (se avsnitt 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

Didanosin: Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 2).

Läkemedel som elimineras via njurarna: Eftersom emtricitabin och tenofovir elimineras främst via njurarna kan samtidig administrering av emtricitabin/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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel visas i tabell 2 nedan (ökning visas som "↑", minskning som "↓", oförändrat som "↔", två gånger dagligen som "b.i.d." och en gång dagligen som "q.d."). Om data finns tillgängligt för 90 %-konfidensintervall visas det inom parentes.

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

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (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 ska 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 ska 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 ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4). |
| Lopinavir/ritonavir/emtricitabin | Interaktionen har inte studerats. | |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|---|---|--|
| NRTI-er | | |
| Didanosin/tenofovirdisoproxil | Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40–60 %. | Samtidig administrering av emtricitabin/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 i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av antalet CD4-celler, eventuellt beroende på ökade intracellulära halter av fosforilerat (dvs. aktivt) didanosin. Vid sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofovirdisoproxil har hög frekvens av virologisk |
| Didanosin/emtricitabin | Interaktionen har inte studerats. | terapiavvikelse rapporterats med flera testade kombinationer för behandling av hiv-1-infektion. |
| 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 emtricitabin/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. |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|---|---|--|
| INFEKTIONSLÄKEMEDEL | | |
| Virushämmande medel mot hepatit B-virus (HBV) | | |
| Adefovirdipivoxil/tenofovirdi soproxil | Adefovirdipivoxil: 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 | Adefovirdipivoxil och emtricitabin/tenofovirdisoproxil 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/tenofovir disoproxil (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-331007 ² : 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 tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och atazanavir/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 njurkontroller, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4). |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|--|--|---|
| <p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir 800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)₁</p> | <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 till ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 till ↓ 25)</p> <p>GS-331007₂: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 till ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 till ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 till ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 till ↑ 70)</p> | <p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och 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.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).</p> |
| <p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin /tenofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 till ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 till ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 till ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007₂: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> | <p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p> |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|--|---|---|
| | 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-331007 ₂ : 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 skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4). |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|--|--|--|
| Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ₂ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4). |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 till ↑ 71) C_{max}: ↑ 61 % (↑ 51 till ↑ 72) C_{min}: ↑ 115 % (↑ 105 till ↑ 126)</p> | |
|--|--|--|

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|--|---|---|
| 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.) | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 till ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 till ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 till ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 till ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 till ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 till ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (↑ 43 till ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (↑ 31 till ↑ 48)</p> | <p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och atazanavir/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.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p> |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|---|--|---|
|---|--|---|

| | | |
|---|---|--|
| sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 till ↓ 20) C _{max} : ↓ 38 % (↓ 46 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) | Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil 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). |
|---|---|--|

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg) |
|---|--|--|
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (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} : ↔ | Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och lopinavir/ritonavir kan förstärka biverkningar av tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta njurkontroller (se avsnitt 4.4). |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 till ↑ 57) C_{min}: ↔</p> | |
| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområ- de | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C_{max}, C_{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg) |
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/tenofovird isoproxil (200 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007z: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % (↓ 58 till ↑ 48)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 till ↑ 45) C_{max}: ↑ 46 % (↑ 39 till ↑ 54) C_{min}: ↑ 70 % (↑ 61 till ↑ 79)</p> | Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar av tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4). |
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/t enofovirdisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 till ↑ 67)</p> <p>GS-331007z: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 till ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 till ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 till ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> | Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och efavirenz förväntas minska plasmakoncentrationen av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och behandlingar som innehåller efavirenz rekommenderas inte. |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 till ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 till ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 till ↑ 143)</p> | |
|--|--|--|

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg) |
|---|---|--|
| Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 till ↑ 46) C_{max}: ↑ 44 % (↑ 33 till ↑ 55) C_{min}: ↑ 84 % (↑ 76 till ↑ 92)</p> | Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4). |
| 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.) | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir:</p> | Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p> | Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4). |
| <p>Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 till ↑ 10)</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 till ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 till ↑ 45) C_{min}: ↔</p> | Ingen dosjustering krävs. |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism) | Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg) |
|---|--|---|
| Ribavirin/tenofoviridisoproxil | <p>Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 till ↑ 32) C_{max}: ↓ 5 % (↓ 11 till ↑ 1) C_{min}: EB</p> | Ingen dosjustering av ribavirin krävs. |
| Virushämmande medel mot herpesvirus | | |
| Famciklovir/emtricitabin | <p>Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 till ↓ 1) C_{max}: ↓ 7 % (↓ 22 till ↑ 11) C_{min}: EB</p> | 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 Studien utfördes med ytterligare voxilaprevir 100 mg för att uppnå de exponeringar för voxilaprevir som förväntas för HCV-infekterade patienter.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Djurstudier med emtricitabin och tenofoviridisoproxil tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av emtricitabin/tenofoviridisoproxil kan därför övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

Amning

Det har visats att emtricitabin och tenofovir utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av emtricitabin och tenofovir på

nyfödda/spädbarn. Emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska därför inte användas under amning.

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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av att emtricitabin eller tenofoviridisoproxil på fertiliteten.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med behandling med innehållsämnen i emtricitabin/tenofoviridisoproxil från kliniska studier och erfarenheten efter introduktion på marknaden hos hiv-1-infekterade patienter, redovisas i tabell 3 nedan för varje organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabell 3: Sammanfattning i tabellform av biverkningar associerade med de enskilda innehållsämnen i emtricitabin/tenofoviridisoproxil baserad på kliniska studier och erfarenhet efter godkännande för försäljning

| 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 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: | | hudutslag |
| 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: | | benmineraldensiteten minskade |
| 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 | |

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

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

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

Beskrivning av valda biverkningar

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

Laktacidosis: Fall av laktacidosis har rapporterats med enbart tenofoviridisoproxil eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter med predisponerande faktorer, t.ex. patienter med dekompenserad leversjukdom, eller patienter som samtidigt tar ett läkemedel som är känt att framkalla laktacidosis, löper större risk att utveckla allvarlig laktacidosis, även med dödlig utgång, under behandling med tenofoviridisoproxil.

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (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 tenofoviridisoproxilrelaterade biverkningar baseras på två randomiserade studier (studie GS-US-104-0321 och GS-US-104-0352) med 184 hiv-1-infekterade pediatrika patienter (i åldern 2 till < 18 år) som fick behandling med tenofoviridisoproxil (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 avsnitt 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 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 behandlingen med studieläkemedlet på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5,6 %) uppvisade provresultat som kliniskt överensstämde med proximal renal tubulopati, varav fyra avbröt 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

Personer med nedsatt njurfunktion: Eftersom tenofovirdisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla vuxna med nedsatt njurfunktion som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2). Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed rekommenderas inte till individer under 18 års ålder 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdoser

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

Upp till 30 % av emtricitabindosen och cirka 10 % av tenofovir dosen kan elimineras med hemodialys. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR03

Verkningsmekanism

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

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

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Synergistisk antiviral aktivitet har observerats med kombinationen av emtricitabin och tenofovir *in vitro*. Additiva till synergistiska effekter observerades i kombinationsstudier med proteashämmare, och med hämmare av hiv omvänt transkriptas av typen nukleosid- och icke-nukleosid analoger.

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 att 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, vilket leder till reducerad känslighet för dessa medel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovir. Tenofovir disoproxil 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 flera tymidin analog-associerade mutationer (TAMs) som inkluderade antingen M41L eller L210W

omvänd transkriptas mutation uppvisade nedsatt mottaglighet för behandlingen med tenofoviridisoproxil.

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 avbröts i förtid. Per vecka 144:

- M184V/I-mutationen utvecklades i 2/19 (10,5 %) analyserade isolat från patienter i gruppen som fick emtricitabin/tenofoviridisoproxil/efavirenz, respektive i 10/29 (34,5 %) analyserade isolat från gruppen som fick lamivudin/zidovudin/efavirenz (p-värde < 0,05, Fishers exakta test för jämförelse av emtricitabin+tenofoviridisoproxil-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, respektive hos virus från 21/29 (72 %) patienter i jämförelsegruppen.

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

I den kliniska studien Partners PrEP detekterades inte några hiv-1-varianter som uttryckte K65R, K70E, M184V eller M184I vid tidpunkten för serokonvertering bland försökspersoner som blev infekterade med hiv-1 under studiens gång. Hos 2 av 14 försökspersoner som hade akut hiv-infektion vid rekrytering till studien detekterades K65R-mutationen i hiv hos 1 av 5 försökspersoner i gruppen med tenofoviridisoproxil 245 mg, och M184V-mutationen (associerad med resistens mot emtricitabin) detekterades i hiv hos 1 av 3 försökspersoner i gruppen som fick emtricitabin/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). Patienterna i emtricitabin- och tenofoviridisoproxil-gruppen gavs emtricitabin/tenofoviridisoproxil och efavirenz från vecka 96 till vecka 144. Vid baslinjen 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 effektanalyser över 144 veckor inkluderade den andel av patienterna som hade hiv-1-RNA-koncentrationer < 400 eller < 50 kopior/ml, och skillnad i CD4-talet från baslinjen.

Data för det primära effektmåttet vid 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. Data för det sekundära effektmåttet vid 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+e favirenz | Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil+ efavirenz* | Lamivudin+ zidovudin+e favirenz |
| 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** | |
| % differens (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** | |
| % differens (95 % CI) | 9 % (2 % till 17 %) | | 8 % (-1 % till 17 %) | |
| Genomsnittlig förändring av CD4-talet från baslinjen (celler/mm ³) | +190 | +158 | +312 | +271 |
| p-värde | 0,002 _a | | 0,089 _a | |
| Differens (95 % CI) | 32 (9 till 55) | | 41 (4 till 79) | |

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

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

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. De genomsnittliga förändringarna av CD4-talet från baslinjen var +185 celler/mm³ respektive +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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil eller placebo hos 2 499 män (eller transkvinnor) utan hiv-infektion, 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 = 1248) | Emtricitabin Tenofoviridisoproxi I (n = 1251) |
|-------------------------------------|-----------------------|--|
| 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 (%) | 1 009 (81) | 992 (79) |
| Deltog i transaktionssex senaste 6 månaderna, N (%) | 510 (41) | 517 (41) |
| Känd partner hiv+ senaste 6 månaderna, N (%) | 32 (3) | 23 (2) |
| Syfilisseroreaktivitet, N (%) | 162/1 239 (13) | 164/1 240 (13) |
| Serumherpes simplexvirus typ 2-infektion, N (%) | 430/1 243 (35) | 458/1 241 (37) |
| Urinleukocytosteras-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 | Emtricitabin Tenofovir disoproxil | 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 under föregående 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 | Detekterat läkemedel | Ej detekterat läkemedel | Relativ riskreducering (95 % CI) |
|--|----------------------|-------------------------|----------------------------------|
| HIV-positiva försökspersoner | 4 (8%) | 44 (92%) | 94% (78%, 99%) |
| HIV-negativa matchade kontrollpersoner | 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 emtricitabin/tenofovirdisoproxil utvärderades med avseende på detekterbara nivåer av tenofovirdisoproxil-DP i plasma eller intracellulärt.

Den kliniska studien Partners PrEP (CO-US-104-0380) utvärderade emtricitabin/tenofovirdisoproxil, tenofovirdisoproxil 245 mg eller placebo hos 4 758 försökspersoner som var serodiskordanta, heterosexuella par från Kenya eller Uganda som inte hade hiv-infektion. 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) | Emtricitabin/t enofoviridisop roxil (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 studiepartnern | 1 552 (98) | 1 543 (97) | 1 540 (98) |
| Antal års samlevnad med studiepartnern | 7,1 (3,0, 14,0) | 7,0 (3,0, 13,5) | 7,1 (3,0, 14,0) |
| Antal års medvetenhet om diskordantstatus | 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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil och andelen hiv-1-serokonvertering hos kvinnor var 0,95/100 personår av exponering för emtricitabin/tenofoviridisoproxil. 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, som visas i tabell 10.

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

| | Placebo | Tenofoviridisoproxil 245 mg | Emtricitabin/tenofoviridisoproxil |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 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 serokonvertering (efter baslinjen). 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/tenofoviridisoproxil-grupp ^a | 3/12 (25 %) | 375/465 (81 %) | 90 % (56 %, 98 %) | 0,002 |
| Tenofoviridisoproxil-grupp ^a | 6/17 (35 %) | 363/437 (83 %) | 86 % (67 %, 95 %) | <0,001 |
| Följsamhet delstudie | Följsamhet delstudiedeltagare | | Relativ riskreducering (95 % CI) | p-värde |
| | Placebo | Tenofoviridisoproxil 245 mg + emtricitabin/tenofoviridisoproxil | | |
| 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 tenofoviridisoproxil 245 mg och emtricitabin/tenofoviridisoproxil. Endast prover från Fall och Kohort från försökspersoner som randomiserats till antingen tenofoviridisoproxil 245 mg eller emtricitabin/tenofoviridisoproxil utvärderades med avseende på detekterbara tenofovirnivåer i plasma.

Delstudiedeltagare fick aktiv följsamhetsövervakning, dvs. ej anmälda hembesök och tableträkning samt rådgivning för att förbättra följsamheten för studieläkemedlet.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för emtricitabin/tenofoviridisoproxil för barn under 12 års ålder har inte fastställts.

Behandling av hiv-1-infektion i den pediatrika populationen

Inga kliniska studier har utförts för emtricitabin/tenofoviridisoproxil i den pediatrika populationen med hiv-1-infektion.

Den kliniska effekten och säkerheten för emtricitabin/tenofoviridisoproxil har fastställts genom studier som utförts med emtricitabin och tenofoviridisoproxil 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 ≤ 400 kopior/ml och 77 % uppnådde ≤ 50 kopior/ml).

Studier med tenofoviridisoproxil

I studien GS-US-104-0321 behandlades 87 hiv-1-infekterade behandlingserfarna patienter i åldern 12 till < 18 år med tenofoviridisoproxil (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 tenofoviridisoproxil vara större än nyttan med placebo, baserat på plasmahalterna av hiv-1-RNA vecka 24. Däremot förväntas behandlingen kunna ha nytta för ungdomar, baserat på extrapolering av data från vuxna och jämförande farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2).

Hos patienter som fick behandling med tenofoviridisoproxil 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 var -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 respektive -0,165, och för Z-poängen för BMD i hela kroppen var förändringarna i snitt -0,254 respektive -0,179, för gruppen med tenofoviridisoproxil respektive gruppen med placebo. Den genomsnittliga andelen ökad BMD var lägre i gruppen med tenofoviridisoproxil jämfört med gruppen med placebo. Vid vecka 48 uppvisade sex ungdomar i gruppen med tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil (n = 48) eller fortsätta med sin ursprungliga behandlingsregim (n = 49) i 48 veckor. Vid vecka 48 hade 83 % av patienterna i gruppen med tenofoviridisoproxilbehandling 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 tenofoviridisoproxilbehandling. När saknade uppgifter exkluderades hade 91 % av patienterna i gruppen med tenofoviridisoproxilbehandling 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 tenofoviridisoproxil eller stavudin eller zidovudin var den genomsnittliga Z-poängen för BMD i ländryggen -1,034 respektive -0,498, och den genomsnittliga Z-poängen för BMD i hela kroppen var -0,471 respektive -0,386, vid baslinjen. De genomsnittliga förändringarna vid vecka 48 (slutet på den randomiserade fasen) för gruppen med tenofoviridisoproxil respektive gruppen med stavudin eller zidovudin, var -0,032 respektive -0,087 i Z-poäng för BMD i ländryggen, samt -0,184 respektive -0,027 i Z-poäng för hela kroppen. Den genomsnittliga andelen ökad benmassa i ländryggen vid vecka 48 i gruppen med tenofoviridisoproxilbehandling liknade den i gruppen med stavudin- eller zidovudinbehandling. Ökningen av benmassa i hela kroppen var lägre i gruppen med tenofoviridisoproxilbehandling jämfört med gruppen med stavudin- eller zidovudinbehandling. En försöksperson som behandlades med tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil i 96 veckor. Z-poängen för BMD justerades inte för längd och vikt.

I studien GS-US-104-0352 avbröt 8 av 89 pediatrika patienter (9 %) som exponerades för tenofoviridisoproxil behandlingen med studieläkemedlet på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5,6 %) uppvisade provresultat som kliniskt överensstämde med proximal renal tubulopati, varav fyra avbröt behandlingen med tenofoviridisoproxil (medianexponering för tenofoviridisoproxil 331 veckor).

Profylax före exponering i den pediatrika populationen

Effekt och säkerhet för emtricitabin/tenofoviridisoproxil vid användning som profylax före exponering hos ungdomar som har följsamhet för daglig dosering förväntas vara liknande de som gäller för vuxna vid samma grad av följsamhet. De potentiella effekterna på njurar och benvävnad vid långtidsanvändning av emtricitabin/tenofoviridisoproxil som profylax före exponering hos ungdomar är inte kända (se avsnitt 4.4).

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bioekvivalensen mellan en filmdragerad tablett med emtricitabin/tenofoviridisoproxil respektive en hård kapsel med 200 mg emtricitabin och en filmdragerad tablett med 245 mg tenofoviridisoproxil fastställdes efter administrering av en engångsdos till fastande friska försökspersoner. Efter oral administrering av emtricitabin/tenofoviridisoproxil till friska försökspersoner absorberas emtricitabin och tenofoviridisoproxil snabbt och tenofoviridisoproxil omvandlas till tenofovir. Maximala emtricitabin- och tenofovirkoncentrationer har observerats i serum inom 0,5-3,0 timmar efter intag på fastande mage. Administrering av emtricitabin/tenofoviridisoproxil tillsammans med en fettrik respektive 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed helst tas tillsammans med mat.

Distribution

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

mindre än 0,7 respektive 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 läkemedelsmetabolisering. Emtricitabin hämmade inte heller uridin-5'-difosfoglukuronyltransferas, det vill säga enzymet för glukuronidering.

Eliminering

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

Tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna både via filtration och ett aktivt tubulärt transportsystem med cirka 70-80 % av dosen utsöndrad oförändrad i urinen efter intravenös administrering. Skenbart clearance var i medeltal cirka 307 ml/min. Njurclearance har uppskattats till cirka 210 ml/min, vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar att aktiv tubulär sekretion är en viktig del i eliminationen av tenofovir. Efter oral administrering är halveringstiden för eliminationen av tenofovir cirka 12-18 timmar.

Äldre

Farmakokinetiska studier med emtricitabin eller tenofovir (administrerat som tenofovirdisoproxil) 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 (administrerat som tenofovirdisoproxil) har inte särskilt studerats hos olika etniska grupper.

Pediatrik population

Farmakokinetiska studier med emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte utförts på barn och ungdomar (under 18 år). Steadystate-farmakokinetiken för tenofovir har utvärderats hos 8 hiv-1-infekterade ungdomspatienter (i åldrarna 12 till < 18 år) med kroppsvikt \geq 35 kg och hos 23 hiv-1-infekterade barn i åldrarna 2 till < 12 år. Den tenofovirexponering som uppnåddes hos dessa pediatrika patienter som fick dagliga orala doser med tenofovirdisoproxil 245 mg eller 6,5 mg/kg kroppsvikt tenofovirdisoproxil upp till en maximal dos på 245 mg liknade de

exponeringar som uppnåddes hos vuxna som fick doser en gång dagligen med tenofoviridisoproxil 245 mg. Inga farmakokinetiska studier har utförts med tenofoviridisoproxil hos barn under 2 år. Farmakokinetiken av emtricitabin hos spädbarn, barn och ungdomar (från 4 månader upp till 18 år) liknar i allmänhet den som observerats hos vuxna.

Farmakokinetiken hos emtricitabin och tenofovir (administrerat som tenofoviridisoproxil) förväntas vara liknande för hiv-1-infekterade och icke-infekterade ungdomar, baserat på liknande exponeringar av emtricitabin och tenofovir hos hiv-1-infekterade ungdomar och vuxna, och liknande exponeringar av emtricitabin och tenofovir hos hiv-1-infekterade och icke-infekterade vuxna.

Nedsatt njurfunktion

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

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för emtricitabin (% CV) från 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ till 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$, 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ respektive 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion. Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ till 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$, 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ respektive 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion.

Hos hiv-1-infekterade patienter med måttligt nedsatt njurfunktion förväntas det ökade dosintervallet för emtricitabin/tenofoviridisoproxil leda till högre maximala plasmakoncentrationer och lägre C_{min} -nivåer än hos patienter med normal njurfunktion. Hos försökspersoner med terminal njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) i behov av hemodialys ökade läkemedelsexponeringarna mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 72 timmar till 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ för emtricitabin och under 48 timmar till 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ för tenofovir.

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

Farmakokinetiken för emtricitabin och tenofovir (administrerade som tenofoviridisoproxil) 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

Farmakokinetiken för emtricitabin/tenofoviridisoproxil har inte studerats hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion.

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

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

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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, inklusive toxisk påverkan på njurar och skelett och en sänkning av fosfathalten i serum. Toxisk påverkan på skelettet diagnostiserades som osteomalaci (apor) och minskad BMD (råttor och hundar). Toxisk påverkan på skelettet hos unga vuxna råttor och hundar uppträdde vid exponeringar ≥ 5 -gångar exponeringen hos pediatrika eller vuxna patienter; och 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 ett UDS-test (unscheduled DNA synthesis test) på primära hepatocyter från råttor. Resultatet 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 till 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 en peri- och postnatal toxicitetsstudie vid maternellt toxiska doser.

Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil: I gentoxicitets- och allmäntoxicitetsstudier på maximalt en månad av en kombination av dessa två komponenter sågs ingen exacerbation av toxikologiska effekter, jämfört med studier av de enskilda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse (majsstärkelse)

Filmbeläggingsmaterial består av:

Sojalecitin (E322)
Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad (E1203)
Titandioxid (E171)
Talk
Xantangummi (E415)

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

3 år

För HDPE-burk efter första öppning: 30 dagar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Tillslut burken väl.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning:

Filmdragerade tabletter i perforerad dosblisterförpackning av aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar: 30 x 1 respektive 90 x 1 filmdragerade tabletter.

Burkar:

30 tabletter i HDPE-burkar som innehåller torkmedel (kiselgel i HDPE-behållare) med barnskyddande polypropylenförslutning (PP).

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

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58152

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-22