

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (joka vastaa 300 mg tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tai 136 mg tenofoviiriä).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,76 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Puhtaanvalkoinen tai vaalea kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”EM” ja toisella puolella merkintä ”144”. Tabletti on kooltaan noin 19,20 mm x 9,70 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

*HIV-1-infektion hoito:*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed on tarkoitettu HIV-1 tartunnan saaneille aikuisille antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon (ks. kohta 5.1).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed on tarkoitettu myös sellaisten HIV-1-tartunnan saaneiden nuorten hoitoon, joilla on NRTI-resistenssi tai toksisuuksia, joiden vuoksi ensilinjan lääkevalmisteita ei voi käyttää (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

*Altistusta edeltävä estohoito (pre-exposure prophylaxis, PrEP):*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä turvallisempien seksikäytäntöjen kanssa vähentämään sukupuoliteitse tarttuvan HIV-1-infektion riskiä suuren riskin ryhmisiin kuuluvilla aikuisilla ja nuorilla (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

### 4.2. Annostus ja antotapa

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

*HIV-infektion hoito aikuisilla ja nuorilla, jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg:* Yksi tabletti kerran päivässä.

*HIV-infektion esto aikuisilla ja nuorilla, jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg:* Yksi tabletti kerran päivässä.

Emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia on saatavana erillisinä valmisteina HIV-1-infektion hoitoon, jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen jommankumman vaikuttavan aineen käyttö täytyy lopettaa tai sen annostusta muuttaa. Tutustu näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoihin.

Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -annos jää ottamatta eikä sen normaalista ottamisajankohdasta ole kulunut yli 12 tuntia, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -tabletti on otettava mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -annoksen ottaminen myöhästyy yli 12 tuntia ja on jo melkein aika ottaa seuraava annos, unohtunutta annosta ei pidä ottaa, vaan seuraava annos on otettava normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos henkilö oksentaa 1 tunnin kuluessa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa uusi tabletti. Jos henkilö oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen ottamisesta, toista annosta ei pidä ottaa.

#### Erityisryhmät

*Iäkkäät:* Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista (ks. kohta 5.2).

*Heikentynyt munuaisten toiminta:* Emtricitabiini ja tenofoviiri poistuvat elimistöstä munuaisten kautta ja emtricitabiini- ja tenofoviirialtistus lisääntyy heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Aikuiset, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:

Henkilöillä, joilla kreatiniinin poistuma on < 80 ml/min, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta saa käyttää vain, jos mahdollisen hyödyn katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Ks. taulukko 1.

**Taulukko 1: Annossuositukset aikuisille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta**

	<b>HIV-1-infektion hoito</b>	<b>Altistusta edeltävä estohoito</b>
Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50–80 ml/min)	Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot tukevat annoksen ottamista kerran päivässä (ks. kohta 4.4).	Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot tukevat annoksen ottamista kerran päivässä potilailla, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on 60–80 ml/min. Käyttöä ei suositella potilaille, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, koska sitä ei ole tutkittu tällä ryhmällä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 30–49ml/min)	Annoksen ottamista 48 tunnin välein suositellaan perustuen emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kertannosten farmakokineettisten tietojen mallinnukseen potilailla, joilla ei ole HIV-infektiota ja joilla on eriasteisesti heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.4).	Käyttöä ei suositella tälle ryhmälle.
Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min) ja hemodialyysipotilaat	Käyttöä ei suositella, koska yhdistelmätablettien käytön yhteydessä annosta ei voida pienentää oikein.	Käyttöä ei suositella tälle ryhmälle.

#### Pediatriset potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:

Ei suositella sellaisten alle 18-vuotiaiden henkilöiden käyttöön, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.4).

*Heikentynyt maksan toiminta:* Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

*Pediatriset potilaat:*

Emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2).

#### Antotapa

Suun kautta. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmiste suositellaan otettavaksi ruoan kanssa.

Kalvopäällysteiset tabletit voidaan liuottaa noin 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai rypälemehua ja ottaa sen välittömästi sen jälkeen.

#### **4.3. Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö altistusta edeltävään estohoitoon henkilöllä, jonka HIV-1-status on tuntematon tai joka on HIV-1-positiivinen.

#### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### HIV:n tarttuminen

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoimenpiteistä on huolehdittava tartunnan saaneiden henkilöiden aiheuttamien HIV-tartuntojen ehkäisemiseksi.

##### Potilaat, joiden HIV-1:een liittyy mutaatio

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käyttöä tulee välttää potilailla, joita on aiemmin hoidettu antiretroviraalisilla lääkeaineilla ja joiden HIV-1-infektioon liittyy K65R-mutaatio (ks. kohta 5.1).

##### Yleinen HIV-1-infektion ehkäisystrategia

Emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiili ei aina estä HIV-1:n tarttumista. Emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon aloittamisesta estovaikutuksen alkamiseen kuluva aika ei ole tiedossa.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta saa käyttää altistusta edeltävään estohoitoon vain osana yleistä HIV-1-infektion ehkäisystrategiaa, johon kuuluu muita HIV-1-tartuntaa ehkäiseviä toimenpiteitä (esim. jatkuva ja oikea kondomin käyttö, HIV-1-statusen selvittäminen ja säännöllinen muiden sukupuolitautilien testaaminen).

##### *Resistenssiriski toteamattoman HIV-1-infektion yhteydessä:*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta saa käyttää HIV-1-tartuntariskin pienentämiseen vain henkilöille, joiden on varmistettu olevan HIV-negatiivisia (ks. kohta 4.3). Kun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta käytetään altistusta edeltävään estohoitoon, HIV-negatiivisuus tulee varmistaa uudelleen säännöllisin väliajoin (esim. vähintään 3 kuukauden välein) antigeeni-vasta-aineyhdistelmättestillä.

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili ei yksin ole kattava HIV-1-infektion hoito-ohjelma. Pelkkää emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia käyttäneillä henkilöillä, joilla on ollut toteamaton HIV-1-infektio, on tullut esiin HIV-1-resistenssimutaatioita.

Jos akuuttiin virusinfektioon sopivia kliinisiä oireita esiintyy ja epäillään tuoretta (< 1 kuukausi) HIV-1-altistusta, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käyttöä on lykättävä vähintään yhdellä kuukaudella ja HIV-1-status on varmistettava ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käytön aloittamista altistusta edeltävään estohoitoon.

#### *Sitoutumisen tärkeys:*

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon teho HIV-1-tartuntariskin pienentämisessä riippuu voimakkaasti hoitoon sitoutumisesta, joka osoitetaan mitattavina lääkepitoisuuksina veressä (ks. kohta 5.1). Henkilöitä, joilla ei ole HIV-1-infektiota, on säännöllisesti muistutettava noudattamaan tiukasti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen suositeltua päivittäistä annostusaikataulua.

#### Potilaat, joilla on hepatiitti B- tai C-infektio

Antiretroviraalista hoitoa saavilla kroonista hepatiitti B- tai C-infektiota sairastavilla HIV-1-potilailla on kohonnut riski saada vakavia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia. Lääkäreiden tulee perehtyä ajan tasalla oleviin HIV-infektion hoito-ohjeisiin saadakseen tietoa samanaikaista hepatiitti B-viruksen (HBV) tai hepatiitti C-viruksen (HCV) aiheuttamaa infektiota sairastavien potilaiden HIV-infektion hoidosta.

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon turvallisuutta ja tehoa HBV- tai HCV-tartunnan saaneiden potilaiden altistusta edeltävässä estohoidossa ei ole osoitettu.

Mikäli potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa B- tai C-hepatiittiin, ks. myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot. Ks. myös jäljempänä kohta *Käyttö ledipasviirin ja sofosbuviriin tai sofosbuviriin ja velpatasviirin kanssa*.

HBV-infektion hoito on tenofoviiridisoproksiilin käyttöaihe, ja emtrisitabiinin on osoitettu farmakodynaamisissa tutkimuksissa tehoavan HBV:een, mutta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa ei ole nimenomaisesti osoitettu kroonista HBV-infektiota sairastavilla potilailla.

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamiseen potilailla, joilla on HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen. Potilaita, joilla on HBV-infektio ja jotka lopettavat emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään usean kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

#### Maksasairaus

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksahäiriöitä. Tenofoviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta, eikä annosmuutoksia ole tarvinnut tehdä. Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Koska emtrisitabiinin maksametabolia on vähäistä ja se poistuu elimistöstä munuaisten kautta, on epätodennäköistä, että emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliannosta tarvitsisi muuttaa heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla maksan toiminta on jo entuudestaan heikentynyt, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toimintahäiriöitä

esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siksi heitä tulee seurata tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan maksasairauden pahenemista, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

#### Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon aikuisilla

##### *Munuaisiin liittyvät vaikutukset*

Emtricitabiini ja tenofoviiri erittyvät pääasiassa munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksen että aktiivisen tubulaarisen erityksen avulla. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentynyttä munuaisten toimintaa, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu tenofoviirisoprosiilin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

##### *Munuaisten toiminnan seuranta*

On suositeltavaa, että kaikkien henkilöiden kreatiniinin poistuma lasketaan ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käytön aloittamista HIV-1-infektion hoitoon tai altistusta edeltävään estohoitoon.

Henkilöillä, joilla ei ole munuaissairauden riskitekijöitä, suositellaan, että munuaisten toimintaa (kreatiniinin poistumaa ja seerumin fosfaattia) seurataan 2–4 viikon käytön jälkeen, 3 kuukauden käytön jälkeen ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein.

Jos henkilöllä on munuaissairauden riski, munuaisten toiminnan tiheämpi seuranta on tarpeen.

Ks. myös jäljempänä kohta Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto.

##### *Munuaissairaiden hoitaminen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla*

Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin poistuma on laskenut arvoon < 50 ml/min kenellä tahansa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta saavalla potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -hoidon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on laskenut alle 50 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut alle 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Emtricitabiini/tenofoviirisoprosiilihoidon munuaisturvallisuutta on tutkittu vain hyvin vähän HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 80 ml/min). Annosvälin muuttamista suositellaan HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on 30–49 ml/min (ks. kohta 4.2). Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot antavat viitteitä siitä, että pidennetty annosväli ei ole ihanteellinen ja saattaa johtaa toksisuuden lisääntymiseen ja mahdollisesti riittämättömään vasteeseen. Lisäksi yhdessä pienessä kliinisessä tutkimuksessa sellaisten potilaiden alaryhmällä, joiden kreatiniinin poistuma oli 50–60 ml/min ja jotka saivat tenofoviirisoprosiilia yhdistelmänä emtricitabiinin kanssa 24 tunnin välein, tenofoviirialtistus oli 2-4 kertaa suurempi ja munuaisten toiminta heikentyi (ks. kohta 5.2). Siksi huolellinen hyöty-riskiarviointi on välttämätön, kun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta annetaan potilaille, joiden kreatiniinin poistuma on alle 60 ml/min, ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin. Lisäksi kliinistä hoitovastetta on seurattava tarkoin Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta saavilla potilailla, joiden annosväliä on pidennetty. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min), eikä hemodialyysiä tarvitseville potilaille, koska yhdistelmätabletilta ei voida tehdä sopivia annosmuutoksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

##### *Munuaissairaiden hoitaminen altistusta edeltävässä estohoidossa*

Emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu henkilöillä, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja joiden kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, minkä vuoksi sitä ei suositella käytettäväksi tälle ryhmälle. Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin poistuma on laskenut alle 60 ml/min kenellä tahansa emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilia altistusta edeltävään estohoitoon saavalla potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -hoidon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on laskenut alle 60 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut alle 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käytön keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

#### *Luustoon liittyvät vaikutukset*

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös pienentää luuntiheyttä (*bone mineral density*, BMD).

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

#### *HIV-1-infektion hoito*

144 viikon kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-99-903), jossa verrattiin lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistettynä tenofoviiridisoproksiilia ja stavudiinia aikuispotilailla, joilla on HIV-infektio ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, todettiin lonkassa ja selkärangassa pientä BMD alenemista kummassakin hoitoryhmässä. Selkärangan BMD:n aleneminen ja muutokset luun biomerkkiaineissa lähtötasoon verrattuna olivat merkittävästi suuremmat tenofoviiridisoproksiiliryhmässä 144. viikolla. Lonkan BMD:n aleneminen oli myös merkittävästi suurempi tässä ryhmässä 96. viikkoon mennessä. Murtumariski ei kuitenkaan lisääntynyt eikä kliinisesti merkittäviä luustomuutoksia todettu tässä tutkimuksessa 144 viikon aikana.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumarisktiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja osteoporoosia sairastavilla potilailla, joilla on korkea murtumariski.

#### *Altistusta edeltävä estohoito*

Kliinisissä tutkimuksissa henkilöillä, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, havaittiin vähäistä luutiheyden alenemista. Tutkimuksessa, johon osallistui 498 miestä, keskimääräinen lonkan, selkärangan, reisiluun kaulan ja sarvennoisen luutiheyden muutos lähtötasosta viikkoon 24 vaihteli -0,4 %:sta -1,0 %:iin miehillä, jotka saivat emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilia päivittäin estohoitoon (n = 247), verrattuna lumelääkeryhmään (n = 251).

#### Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon pediatriisilla potilailla

Pediatristen potilaiden HIV-1-infektion hoidossa tenofoviiridisoproksiilin munuasiin ja luustoon liittyviin pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyy epävarmuutta. Emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilin pitkäaikaisista munuasiin ja luustoon liittyvistä vaikutuksista ei ole tietoja, kun sitä käytetään altistusta edeltävään estohoitoon nuorille, joilla ei ole tartuntaa (ks. kohta 5.1). Lisäksi ei voida täysin varmistaa munuaistoksisuuden palautuvuutta sen jälkeen, kun lopetetaan tenofoviiridisoproksiilin käyttö HIV-1-infektion hoidossa tai emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilin käyttö altistusta edeltävässä estohoidossa.

Monitieteellistä lähestymistapaa suositellaan, jotta voidaan arvioida hoidon hyöty-riskisuhdetta, kun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta käytetään HIV-1-

infektion hoitoon tai altistusta edeltävään estohoitoon, päättää tarvittavasta hoidonaikaisesta seurannasta (mukaan lukien hoidon keskeyttäminen) ja arvioida lisälääkityksen tarvetta tapauskohtaisesti.

Kun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta käytetään altistusta edeltävään estohoitoon, henkilön tilanne on arvioitava uudelleen jokaisella käynnillä, jotta voidaan varmistaa, onko hänellä edelleen suuri riski saada HIV-1-tartunta.

HIV-1-tartunnan riskiä on pohdittava ottaen huomioon emtricitabiini/tenofoviirisoproksiilin pitkäaikaiseen käyttöön liittyvät mahdolliset vaikutukset munuasiin ja luustoon.

#### *Munuasiin liittyvät vaikutukset*

Proksimaaliseen tubulopatiaan viittaavia munuasiin liittyviä haittavaikutuksia on raportoitu HIV-1-tartunnan saaneilla 2 – < 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla kliinisessä tutkimuksessa GS-US-104-0352 (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

#### *Munuaisten toiminnan seuranta*

Munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma ja seerumin fosfaatti) on arvioitava ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käytön aloittamista HIV-1-infektion hoitoon tai altistusta edeltävään estohoitoon, ja sitä on seurattava käytön aikana samalla tavalla kuin aikuisilla (ks. edellä).

#### *Munuaissairauksien hoitaminen*

Jos jollakulla Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta käyttävällä pediatriisella potilaalla todetaan seerumin fosfaattiarvo < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8, proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa epäillään tai havaitaan, on konsultoitava munuaissairauksien erikoislääkäriä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käytön keskeyttämisen harkitsemiseksi. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käytön keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

#### *Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden riski*

Suositukset ovat samat kuin aikuisilla (ks. jäljempänä kohta Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto).

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käyttöä ei pidä aloittaa pediatriisille potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ja se on keskeytettävä pediatriisilla potilailla, joilla munuaisten toiminta heikkenee Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käytön aikana.

#### *Luustoon liittyvät vaikutukset*

Tenofoviirisoproksiili voi aiheuttaa BMD:n alenemista. Näiden tenofoviirisoproksiiliin liittyvien BMD:n muutosten vaikutuksista luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin ei ole varmutta (ks. kohta 5.1).

Jos luuston poikkeavuuksia havaitaan tai epäillään pediatriisella potilaalla

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käytön aikana, on konsultoitava endokrinologia ja/tai munuaissairauksien erikoislääkäriä.

#### Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito,

kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

### Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmän käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta nykyisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektiopotilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion, joka aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai oireiden pahenemista. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

### Opportunisti-infektiot

Koska emtricitabiini/tenofoviirisoproksiilia tai jotakin muuta antiretroviraalista hoitoa saavilla HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla saattaa ilmaantua opportunisti-infektioita ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita, tarkka kliininen seuranta HIV:iin liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden toteuttamana on aiheellinen.

### Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on katsottu olevan useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed-valmisteen käyttöä tulee välttää, jos samanaikaisesti on käytössä nefrotoksisia lääkevalmisteita tai niitä on käytetty äskettäin (ks. kohta 4.5). Munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain, jos valmistetta on pakko käyttää samanaikaisesti nefrotoksisten lääkeaineiden kanssa.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa suuri annos tai useita ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet) HIV-1-infektiopotilailla, jotka saavat



tenofoviiridisoproksiilihoitoa ja joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä. Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa tulee seurata riittävästi.

Korkeampi heikentyneen munuaisten toiminnan riski on raportoitu HIV-1-infektiopotilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilia yhdistelmänä ritonaviirin tai kobisistaatilla tehostetun proteaasineestäjän kanssa. Munuaisten toiminnan tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.5). HIV-1-infektiopotilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä, tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista antoa tehostetun proteaasineestäjän kanssa on harkittava huolellisesti.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muiden emtricitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia tai muita sytidiinianalogeja, kuten lamivudiinia, sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

*Käyttö ledipasviirin ja sofosbuviirin, sofosbuviirin ja velpatasviirin tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin kanssa*

Tenofoviiridisoproksiilin samanaikaisen antamisen ledipasviirin/sofosbuviirin, sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin kanssa on osoitettu lisäävän tenofoviirin pitoisuutta plasmassa, etenkin käytettäessä yhdessä tenofoviiridisoproksiilia ja farmakokineettistä tehostajaa (ritonaviiria tai kobisistaattia) sisältävän HIV-hoidon kanssa.

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta annettuna samanaikaisesti ledipasviirin/sofosbuviirin, sofosbuviirin/velpatasviirin tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin ja farmakokineettisen tehostajan kanssa ei ole osoitettu. Samanaikaiseen antamiseen liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt täytyy ottaa huomioon, etenkin potilailla, joilla on kohonnut munuaisten vajaatoiminnan riski. Tenofoviiridisoproksiilin kanssa samanaikaisesti ledipasviiria/sofosbuviiria, sofosbuviiria/velpatasviiria tai sofosbuviiria/velpatasviiria/voksilapreviiria ja tehostettua HIV-proteaasineestäjää saavia potilaita tulee tarkkailla tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien haittavaikutusten varalta.

*Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto*

Samanaikainen anto ei ole suositeltavaa, koska se lisää systeemistä altistusta didanosiinille 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiiniiin liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvinaisena on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloidun (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Kun on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa yhdistelmissä.

### Kolmen nukleosidin yhdistelmähoito

Useita tapauksia virologisesta epäonnistumisesta ja resistenssin kehittymistä on raportoitu hoidon varhaisessa vaiheessa HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, kun tenofoviiridisoproksiilia yhdistettiin lamivudiiniin ja abakaviiriin sekä lamivudiiniin ja didanosiiniiin kerran päivässä annettuna. Lamivudiini on rakenteellisesti hyvin paljon emtricitabiinin kaltainen ja näiden kahden lääkeaineen farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka ovat myös samankaltaiset. Tästä syystä vastaavia ongelmia saattaa ilmetä, mikäli emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiili annostellaan samanaikaisesti kolmannen nukleosidianalogin kanssa.

### Iäkkäät

Emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla. Yli 65-vuotiailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed-valmistetta iäkkäille.

#### Soijalesitiini

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed sisältää soijalesitiiniä.

Jos potilas on yliherkkä maapähkinälle tai soijalle, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta ei pidä käyttää.

#### Natrium

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed sisältää alle 1 mmol natriumia (23 g) kalvopäällysteistä tablettia kohti, joten se on käytännöllisesti katsoen natriumvapaa.

### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed sisältää emtricitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia, joten mitä tahansa näitä lääkeaineita erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilin käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Emtricitabiinin ja tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikka ei muuttunut, kun emtricitabiini ja tenofoviiridisoproksiili annosteltiin yhdessä, verrattuna kummankin lääkevalmisteeseen yksittäiseen annosteluun.

*In vitro* ja kliinisten farmakokineettisten yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että mahdollisuus CYP450-välitteisiin yhteisvaikutuksiin on alhainen, kun emtricitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muiden emtricitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia tai muita sytidiinianalogeja, kuten lamivudiinia, sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

*Didanosiiini:* Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen ja didanosiiinin samanaikaista antamista ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 2).

*Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet:* Koska emtricitabiini ja tenofoviiri poistuvat ensisijaisesti munuaisten kautta, emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilin antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä (esim. sidofoviiri), voi lisätä emtricitabiinin, tenofoviirin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia seerumissa.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa tai näitten äskettäisen käytön jälkeen tulee välttää. Joitakin esimerkkejä ovat mm. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri ja interleukiini-2 (ks. kohta 4.4).

#### Muut yhteisvaikutukset

Alla olevassa taulukossa 2 esitetään emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin tai sen vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta, ”b.i.d.” = kahdesti päivässä ja ”q.d.” kerran päivässä). Jos 90 %:n luottamusvälit ovat saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

**Taulukko 2: Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin tai sen vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset**

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Retroviruslääkkeet</b>		
<b>Proteaasin estäjät</b>		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/tenofov iiridisoproksiili (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42–↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50–↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46–↑ 10)  Tenofoviiri: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Atatsanaviiri / ritonaviiri / emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri/ritonaviiri/tenofov iiridisoproksiili (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Lopinaviiri/ritonaviiri/tenofov iiridisoproksiili (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviiri/ritonaviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % (↑ 25–↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37–↑ 66)	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Lopinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed - valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<b>NRTI-lääkkeet</b>		
Didanosiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40–60 %.	Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).  Suurentunut systeeminen didanosiaalvistus saattaa lisätä didanosiinin liittyviä haittavaikutuksia. Harvinaisina tapauksina on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin antamiseen samanaikaisesti annoksella 400 mg päivässä on liittynyt merkittävä CD4-solumäärän pieneneminen, joka mahdollisesti johtuu fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiinin määrää suurentavista solunsisäisistä yhteisvaikutuksista. Samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa käytetyn pienemmän 250 mg:n didanosiianniannostuksen yhteydessä on raportoitu suuria virologisten epäonnistumisten määriä useilla tutkituilla HIV-1-infektion hoidon yhdistelmillä.
Didanosiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili	Lamivudiini: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 –↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44–↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviiri: AUC: ↓ 4% (↓ 15–↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↑ 96–↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudiinia ja emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
Efavirensi/tenofoviiridisoproksiili	Efavirensi: AUC: ↓ 4% (↓ 7–↓ 1) C <sub>max</sub> : ↑ 4 % (↑ 9–↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviiri: AUC: ↓ 1% (↓ 8–↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↑ 6–↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Efavirensin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Hepatiitti B -viruslääkkeet (HBV-lääkkeet)</b>		
Adefoviiridipivoksiili/tenofov iiridisoproksiili	Adefoviiridipivoksiili: AUC: ↓ 11% (↓ 14–↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13–↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviiri: AUC: ↓ 2% (↓ 5–↑ 0) C <sub>max</sub> : ↑ 1% (↑ 7–↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefoviiridipivoksiilia ja emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet (HBC-lääkkeet)</b>		
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg q.d.) <sub>1</sub>	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96% (↑ 74–↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54–↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (↑ 91–↑ 150)  Sofosbuviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 34–↑ 49)  Atatsanaviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 45–↑ 84)  Ritonaviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45% (↑ 27–↑ 64)  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47% (↑ 37–↑ 58) C <sub>min</sub> : ↑ 47% (↑ 38–↑ 57)	Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.  Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed - valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)</b>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + Darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg q.d.)<sub>1</sub></p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27% (↓ 35–↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48–↓ 25)</p> <p>GS-331007<sub>2</sub>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34–↑ 63)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 50% (↑ 42–↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54–↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49–↑ 70)</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34% (↓ 41–↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41–↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43–↑ 24)</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sub>2</sub>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistuminen tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).</p>

	Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)</b>
	Tenofoviiri: AUC: ↑ 98% (↑ 77–↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56–↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137–↑ 197)	
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)	Ledipasviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-3310072: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtrisitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rilpiviriini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 40% (↑ 31–↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74–↑ 110)	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistuminen tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).

<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)</b>
---	--	---

<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + Dolutegraviiri (50 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sub>2</sub> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegraviiri AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 65% (↑ 59–↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61% (↑ 51–↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115% (↑ 105–↑ 126)</p>	<p>Annosta ei tarvitse muuttaa. Lisääntynyt altistuminen tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).</p>
---	---	---

<p><b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b></p>	<p><b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b></p>	<p><b>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteiden ja lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)</b></p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sub>2</sub>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 37–↑ 49)</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↑ 142% (↑ 123–↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41–↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257–↑ 350)</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20–↑ 61)</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn</p>



	<p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% (↑ 15–↑ 44)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43–↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 31–↑ 48)</p>	<p>tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>
--	---	---

<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoprosiilia)</b>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg q.d.) + Darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 28% (↓ 34–↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46–↓ 29)</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24 % (↓ 35–↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39% (↑ 33–↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 45–↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52% (↑ 45–↑ 59)</p>	<p>Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed - valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)</b>
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg q.d.) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 29% (↓ 36–↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51–↓ 29)</p> <p>GS-331007<sub>2</sub>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41–↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43–↑ 85)</p> <p>Lopinaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % (↑ 27–↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed - valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)</b>
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg q.d.) + raltegraviiri (400 mg b.i.d.) + emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-3310072: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Raltegraviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 21% (↓ 58–↑ 48)  Emtricitabiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 40% (↑ 34–↑ 45) C <sub>max</sub> : ↑ 46% (↑ 39–↑ 54) C <sub>min</sub> : ↑ 70% (↑ 61–↑ 79)	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistuminen tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg q.d.) + Efavirensi/emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38% (↑ 14–↑ 67)  GS-3310072: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirensin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirensia sisältävien hoitojen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

	<p><b>Velpatasviiri:</b>  AUC: ↓ 53% (↓ 61–↓ 43)  C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57–↓ 36)  C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64–↓ 48)</p> <p><b>Efavirentsi:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Emtrisitabiini:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofoviiri:</b>  AUC: ↑ 81% (↑ 68–↑ 94)  C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53–↑ 104)  C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100–↑ 143)</p>	
--	--	--

<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)</b>
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p><b>Sofosbuviiri:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>GS-3310072:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Velpatasviiri:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Emtrisitabiini:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Rilpiviriini:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofoviiri:</b>  AUC: ↑ 40% (↑ 34–↑ 46)  C<sub>max</sub>: ↑ 44% (↑ 33–↑ 55)  C<sub>min</sub>: ↑ 84% (↑ 76–↑ 92)</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistuminen tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg q.d.) <sup>3</sup> + darunaviiri (800 mg q.d.) +	<p><b>Sofosbuviiri:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 30%  C<sub>min</sub>: ei arvioitu</p>	Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin

<p>ritonaviiri (100 mg q.d.) + emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ei arvioitu</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72 % C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviri (400 mg q.d.) + Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40–↑ 10)</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30–↑ 16)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8–↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Annosta ei tarvitse muuttaa.</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Ribaviriini/tenofoviiridisoproksiili	Ribaviriini: AUC: ↑ 26% (↑ 20–↑ 32) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↑ 11–↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Ribaviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>Herpesviruslääkkeet</b>		
Famsikloviiri/emtrisitabiini	Famsikloviiri: AUC: ↓ 9% (↓ 16–↓ 1) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↑ 22–↑ 11) C <sub>min</sub> : NC  Emtrisitabiini: AUC: ↓ 7% (↓ 13–↓ 1) C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 20–↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Famsikloviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>Mykobakteerilääkkeet</b>		
Rifampisiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiri: AUC: ↓ 12% (↓ 16–↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22–↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12–↓ 9)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET</b>		
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/tenofoviiridisoproksiili	Norgestimaatti: AUC: ↓ 4% (↓ 32–↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↑ 27–↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Etinyyliestradioli: AUC: ↓ 4% (↓ 9–↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13–↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9–↑ 6)	Norgestimaatin/etinyyliestradiolin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>IMMUNOSUPPRESSANTIT</b>		
Takrolimuusi/tenofoviiridisoproksiili/emtrisitabiini	Takrolimuusi: AUC: ↓ 4 % (↓ 3–↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↑ 3–↑ 9) C <sub>min</sub> : NC Emtrisitabiini: AUC: ↓ 5% (↓ 9–↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17–↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviiri: AUC: ↑ 6 % (↓ 1–↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (↑ 1–↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	Takrolimuusin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET</b>		
Metadoni/tenofoviiridisoproksiili	Metadoni: AUC: ↓ 5% (↓ 2–↑ 13) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 3–↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	Metadonin annosta ei tarvitse muuttaa.

NC = ei ole laskettu.

N/A = ei oleellinen.

1 Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

2 Sofosbuviirin tärkein verenkierrassa oleva metaboliitti.

<sup>3</sup> Tutkimus, joka toteutettiin ylimääräisellä 100 mg:n voksilapreiviiriannoksella, jotta saavutettaisiin hepatiitti C - virusinfektiota sairastavilla potilailla odotettavissa olevat voksilapreiviirialtistukset.

#### **4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Sen vuoksi emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

##### Imetys

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja emtrisitabiinin ja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan HIV:n tarttumisen välttämiseksi.

##### Hedelmällisyys

Tietoja emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ihmisille tulee kuitenkin kertoa, että huimausta on raportoitu sekä emtrisitabiini- että tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

*HIV-1-infektio:* Avoimessa satunnaistetussa aikuisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) pahoinvointi (12 %) ja ripuli (7 %) olivat useimmin raportoituja haittavaikutuksia, joiden oletetaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän emtrisitabiiniin ja/tai tenofoviiridisoproksiiliin (ks. kohta 5.1). Tässä tutkimuksessa emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aiempien kokemusten kanssa näillä lääkeaineilla, kun kutakin annettiin yhdessä toisten antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa.

*Altistusta edeltävä estohoito:* Kahdessa satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (iPrEx, Partners PrEP) ei tunnistettu uusia emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamia haittavaikutuksia. Näissä tutkimuksissa 2 830 aikuista, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, sai emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia kerran päivässä altistusta edeltävänä estohoitona. Potilaiden seuranta-aikojen mediaanit olivat 71 viikkoa (iPrEx) ja 87 viikkoa (Partners PrEP). Yleisin iPrEx-tutkimuksen emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliryhmässä raportoitu haittavaikutus oli päänsärky (1 %).

##### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset, joiden ainakin mahdollisesti oletetaan liittyvän emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin aineosiin, on luetteloitu seuraavassa taulukossa 3 elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyyden perusteella haittavaikutukset on jaettu hyvin yleisiin ( $\geq 1/10$ ), yleisiin ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaisiin ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ja harvinaisiin ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).



**Taulukko 3: Taulukkoyhteenveto emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiiliin yksittäisiin aineosiin liitetystä haavaikutuksista kliinisten tutkimusten tulosten ja markkinoille tulon jälkeen saatujen kokemusten perusteella**

Esiintyvyys	Emtrisitabiini	Tenofoviirisoprosiili
<i>Veri ja imukudos:</i>		
Yleiset:	neutropenia	
Melko harvinaiset:	anemia <sup>2</sup>	
<i>Immuunijärjestelmä:</i>		
Yleiset:	allerginen reaktio	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>		
Hyvin yleiset:		hypofosfatemia <sup>1</sup>
Yleiset:	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinaiset:		hypokalemia <sup>1</sup>
Harvinaiset:		maitohappoasidoosi
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>		
Yleiset:	unettomuus, epänormaalit unet	
<i>Hermosto:</i>		
Hyvin yleiset:	päänsärky	huimaus
Yleiset:	huimaus	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>		
Hyvin yleiset:	ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	kohonnut amylaasi, mukaan lukien haiman amylaasi, kohonnut seerumin lipaasi, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:		haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>		
Yleiset:	seerumin ASAT-arvojen suurentuminen ja/tai seerumin ALAT-arvojen suurentuminen hyperbilirubinemia	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:		maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>		
Hyvin yleiset:		ihottuma
Yleiset:	vesikulobulloosinen ihottuma, pustuloosinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, urtikaria, ihon värimuutokset hyperpigmentaatio <sup>2</sup>	
Melko harvinaiset:	angioedeema <sup>3</sup>	
Harvinaiset:		angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>		
Hyvin yleiset:	kohonnut kreatiinikinaasi	
Melko harvinaiset:		rabdomyolyyysi <sup>1</sup> , lihasheikkous <sup>1</sup>
Harvinaiset:		osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa joskus murtumiin) <sup>1,3</sup> , myopatia <sup>1</sup>
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>		
Melko harvinaiset:		kohonnut kreatiniini, proteinuria, proksimaalinen tubulopatia, mukaan lukien Fanconin oireyhtymä
Harvinaiset:		munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti tubulusnefroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) <sup>3</sup> , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>		
Hyvin yleiset:		astenia
Yleiset:	kipu, astenia	

1 Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoprosiiliin tämän sairauden puuttuessa.

2 Pediatriisilla potilailla, joille annettiin emtrisitabiinia, esiintyi yleisesti anemiaa ja hyvin yleisesti ihon värimuutoksia (lisääntynyttä pigmentaatiota).

3 Tämä haittavaikutus on todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisille eikä pediatriisille HIV-potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa emtrisitabiinin osalta tai satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä tenofoviiridisoprosiiliin laajennetun saatavuuden ohjelmassa tenofoviiridisoprosiiliin osalta. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui emtrisitabiinille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 1 563) ja tenofoviiridisoprosiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 7 319).

## Eräiden haittavaikutusten kuvaus

*Heikentynyt munuaisten toiminta:* Koska emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili voi aiheuttaa munuaisvaurioita, munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4). Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviiridisoprosiilin lopettamisen jälkeen. Joillakin HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla kreatiniinin poistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviiridisoprosiilin lopettamisesta huolimatta. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasolla munuaisten riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi puutteellisesti korjautuvan munuaisten toiminnan riski tenofoviiridisoprosiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

*Yhteisvaikutukset didanosiinin kanssa:* Tenofoviiridisoprosiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu ei ole suositeltavaa, koska se lisää systeemistä altistusta didanosiinille 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiiniiin liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvinaisena on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.

*Maitohappoasidoosi:* Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu, kun tenofoviiridisoprosiilia on käytetty yksinään tai yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten dekompensoitunut maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan maitohappoasidoosia, on suurentunut vaikea-asteisen, jopa kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoprosiilihoidon aikana.

*Metaboliset parametrit:* Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

*Immuunireaktivaatio-oireyhtymä* Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

*Osteonekroosi:* Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on taustalla yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART-hoito. Tapausten esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

## Pediatriiset potilaat

Emtrisitabiiniin liittyvien haittavaikutusten arviointi perustuu kolmesta pediatriisesta tutkimuksesta (n = 169) saatuihin kokemuksiin. Näissä tutkimuksissa hoitoa saamattomia (n = 123) ja hoitoa saaneita (n = 46) pediatriasia HIV-tartunnan saaneita potilaita, joiden ikä vaihteli 4 kuukaudesta 18 vuoteen, hoidettiin emtrisitabiinilla yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten

lääkeaineiden kanssa. Aikuisilla raportoitujen haittavaikutusten lisäksi anemiaa (9,5 %) ja ihon värimuutoksia (31,8 %) ilmeni kliinisissä tutkimuksissa useammin pediatriisilla potilailla kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8, *Haittavaikutustaulukko*).

Tenofoviirisoprosiiliin liittyvien haittavaikutusten arviointi perustuu kahteen satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimukset GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), joissa tutkittiin 184:ää HIV-1-tartunnan saanutta pediatria potilasta (2 – < 18-vuotiaita). Näitä potilaita hoidettiin tenofoviirisoprosiililla (n = 93) tai lumelääkkeellä / aktiivisella vertailuvalmisteella (n = 91) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa 48 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Tenofoviirisoprosiilihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin aikuisilla tehdyissä tenofoviirisoprosiilia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8 *Haittavaikutustaulukko* ja kohta 5.1).

Luuntiheyden pienenemistä on ilmoitettu pediatriisilla potilailla. HIV-1-tartunnan saaneilla nuorilla (12 – < 18-vuotiaita) luuntiheyden Z-luvut tenofoviirisoprosiilia saaneilla tutkittavilla olivat pienempiä kuin lumelääkettä saaneilla tutkittavilla. HIV-1-tartunnan saaneilla lapsilla (2–15-vuotiaita) tenofoviirisoprosiiliin vaihtaneiden tutkittavien luuntiheyden Z-luvut olivat pienempiä kuin stavudiinia tai tsidovudiinia sisältävää hoitoa jatkaneilla tutkittavilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 89 HIV-1-tartunnan saanutta pediatria potilasta, joiden mediaani-ikä oli 7 vuotta (vaihteluväli 2–15 vuotta), sai tenofoviirisoprosiilia hoidon mediaanikeston ollessa 331 viikkoa. Kahdeksalla pediatriisella potilaalla 89:stä (9,0 %) tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljän tenofoviirisoprosiilihoito keskeytettiin. Seitsemällä potilaalla glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus oli 70–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Heistä kolmella glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus pieneni kliinisesti merkittävästi mutta parani jälleen tenofoviirisoprosiilihoidon lopettamisen jälkeen.

#### Muut erityisryhmät

*Henkilöt, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:* Koska tenofoviirisoprosiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmistetta saavilla aikuisilla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV- tai HCV-infektio:* Emtricitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin haittavaikutusprofiili tutkimuksessa GS-01-934 pienellä määrällä HIV-infektipotilaita, joilla oli samanaikaisesti HBV-infektio (n = 13) tai HCV-infektio (n = 26), oli samankaltainen kuin HIV-potilailla, joilla ei ollut samanaikaista toista infektiota. Tässä potilasryhmässä kuitenkin odotetusti esiintyi kohonneita ASAT- ja ALAT-arvoja useammin kuin HIV-infektipotilailla yleensä.

*Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen:* Potilailla, joilla on HBV-infektio, on todettu kliinistä ja laboratoriodiagnostista perustuvaa näyttöä hepatiitista hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysturvallisuuden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9. Yliannostus**

Yliannostustapauksessa henkilöä on seurattava myrkytysoireiden suhteen (ks. kohta 4.8) ja tarvittaessa hänelle on aloitettava tavanomainen tukihoido.

Korkeintaan 30 % emtrisitabiiniannoksesta ja noin 10 % tenofoviiriannoksesta on poistettavissa hemodialyysillä. Emtrisitabiinin tai tenofoviirin poistumisesta peritoneaalidialyysillä ei ole tietoa.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1. Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR03.

##### Vaikutusmekanismi

Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiili muuntuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adenosinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaatti(nukleotidi)-analogi. Sekä emtrisitabiini että tenofoviiri tehoavat spesifisesti ihmisen immuunikatovirukseen (HIV-1 ja HIV-2) ja hepatiitti B -virukseen.

Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi ja tenofoviirin tenofoviiridifosfaatiksi. *In vitro* -tutkimuksissa sekä emtrisitabiinin että tenofoviirin on todettu fosforyloituvan täysin niiden ollessa samanaikaisesti soluissa. Emtrisitabiinitrifosfaatti ja tenofoviiridifosfaatti estävät kilpailevasti HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien, jonka seurauksena DNA-ketju päättyy.

Sekä emtrisitabiinitrifosfaatti että tenofoviiridifosfaatti ovat nisäkkäiden DNA-polymeraasien heikkoja estäjiä eikä mitokondriotoksisuutta ole todettu *in vitro* eikä *in vivo*.

##### Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Emtrisitabiini- ja tenofoviiriyhdistelmän on todettu omaavan synergististä antiviraalista aktiivisuutta

*in vitro*. Vaikutuksia, jotka vaihtelivat additiivisista synergistisiin, todettiin yhdistelmätutkimuksissa proteaasin estäjillä sekä HIV:n käänteiskopioijaentsyymien nukleosidi- ja ei-nukleosidianalogien estäjillä.

## Resistenssi

*In vitro*: Resistenssiä on todettu *in vitro* ja joillakin HIV-1 tartunnan saaneilla potilailla emtrisitabiinin aiheuttaman M184V/I-mutaation tai tenofoviirin aiheuttaman K65R-mutaation seurauksena.

Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-mutaatio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta ne säilyttivät herkkyytensä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille. K65R mutaatio voi valikoitua myös abakaviirilla tai didanosiinilla ja se aiheuttaa alentuneen herkkyuden näille lääkaineille sekä lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille. Tenofoviiridisoproksiilia tulee välttää potilailla, joilla on HIV-1, johon liittyy K65R-mutaatio. Lisäksi K70E substituutio HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofoviirilla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyuden abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofoviirille. Kun HIV-1 ilmensi vähintään kolme tymidiinianalogiin liittyvää mutaatiota (Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs), joissa oli joko M41L- tai L210W-käänteiskopioijaentsyymimutaatio, herkkyys tenofoviiridisoproksiilille oli heikentynyt.

*HIV-1-infektion hoito in vivo*: Potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkaineita, suoritettua avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) tehtiin genotyypin määrittäminen plasman HIV-1-isolaateille kaikilta potilailta, joilla oli vahvistettu HIV RNA > 400 kopiota/ml viikoilla 48, 96 tai 144, tai tutkimuslääkkeen ennenaikaisella lopettamishetkellä. Tilanne viikolla 144:

- M184V/I-mutaatio ilmaantui 2:een 19:stä (10,5 %) isolaatista, jotka analysoitiin potilaista emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili/efavirentsiyryhmässä, ja 10:een 29:stä (34,5 %) isolaateista, jotka analysoitiin lamivudiini/tsidovudiini/efavirentsiyryhmästä (p-arvo < 0,05, Fisherin tarkka testi, jossa verrattiin emtrisitabiini+tenofoviiridisoproksiiliryhmää lamivudiini/tsidovudiiniryhmään kaikkien potilaiden keskuudessa).
- Yksikään analysoitu virus ei sisältänyt K65R- tai K70E-mutaatiota.
- Genotyypistä resistenssiä efavirentsilille, pääasiassa K103N-mutaatiota, ilmaantui virukseen 13:lla 19:sta (68 %) potilaasta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili/efavirentsiyryhmässä ja 21:llä 29:stä (72 %) potilaasta vertailuryhmässä.

*Altistusta edeltävä estohoito in vivo*: Plasmanäytteistä, jotka oli saatu kahdesta kliinisestä tutkimuksesta, iPrEx ja Partners PrEP, joissa tutkittavilla ei ollut HIV-1-infektiota, analysoitiin neljä aminohapposubstituutioita (K65R, K70E, M184V ja M184I) ilmentävää HIV-1-varianttia, jotka saattavat aiheuttaa resistenssiä tenofoviirille tai emtrisitabiinille. Kliinisessä iPrEx-tutkimuksessa ei serokonversion ajankohtana havaittu mutaatioita K65R, K70E, M184V tai M184I ilmentäviä HIV-1-variantteja tutkittavilla, jotka saivat HIV-1-tartunnan tutkimuksessa aloittamisen jälkeen. Kolmella kymmenestä tutkittavasta, joilla oli akuutti HIV-infektio tutkimuksessa aloittaessaan, todettiin HI-viruksen M184I- ja M184V-mutaatiot: kahdella kahdesta tutkittavasta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja yhdellä kahdeksasta tutkittavasta lumeryhmässä.

Kliinisessä Partners PrEP -tutkimuksessa ei serokonversion ajankohtana havaittu mutaatioita K65R, K70E, M184V ja M184I ilmentäviä HIV-1-variantteja tutkittavilla, jotka saivat HIV-1-tartunnan tutkimuksen aikana. Kahdella neljästätoista tutkittavasta, joilla oli akuutti HIV-infektio tutkimuksessa aloittaessaan, todettiin HI-viruksen K65R-mutaatio yhdellä viidestä tutkittavasta tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä sekä HI-viruksen M184V-mutaatio (joka liittyy resistenssiin emtrisitabiinille) yhdellä kolmesta tutkittavasta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliryhmässä.

## Kliiniset tiedot

*HIV-1-infektion hoito:* Avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) HIV-1-tartunnan saaneet aikuiset potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, saivat joko kerran päivässä emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä (n = 255) tai kiinteän yhdistelmän lamivudiinia ja tsidovudiinia kahdesti päivässä ja efavirentsiä kerran päivässä annettuna (n = 254). Emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilaille annettiin emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä viikosta 96 viikkoon 144. Tutkimuksen lähtötasolla plasman HIV-1 RNA:n (5,02 ja 5,00 log<sub>10</sub> kopiota/ml) ja CD4-solumäärän (233 ja 241 solua/mm<sup>3</sup>) mediaanit olivat samanlaiset satunnaistetuissa ryhmissä. Tutkimuksen ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma oli HIV-1 RNA-pitoisuuden lasku varmistetusti < 400 kopiota/ml ja pysyminen sillä tasolla 48 viikon aikana. 144 viikon sekundaarisissa tehokkuusanalyseissa tutkittiin niiden potilaiden osuus, joiden HIV-1 RNA-pitoisuus oli < 400 tai < 50 kopiota/ml, sekä CD4-solumäärän muutosta lähtötasosta.

48 viikon ensisijaisen päätetapahtuman tulokset osoittivat emtrisitabiinin, tenofoviiridisoproksiilin ja efavirentsin yhdistelmän olevan antiviraaliselta teholtaan huomattavasti parempi kuin kiinteäannoksinen yhdistelmähoito lamivudiinilla ja tsidovudiinilla sekä efavirentsillä, kuten taulukko 4 osoittaa. Myös 144 viikon sekundaaristen päätetapahtumien tiedot esitetään taulukossa 4.

**Taulukko 4: 48- ja 144-viikon tehokkuustiedot tutkimuksesta GS-01-934, jossa emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä annettiin HIV-1-tartunnan saaneille potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä**

	GS-01-934. 48 viikon hoito		GS-01-934. 144 viikon hoito	
	Emtrisitabiini+ tenofoviiridisoprok siili+efavirentsi	Lamivudiini+ tsidovudiini + efavirentsi	Emtrisitabiini+ tenofoviiridisoproks iili+efavirentsi*	Lamivudiini+ tsidovudiini + efavirentsi
HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml (TLOVR)	84% (206:llä 244:stä)	73% (177:llä 243:stä)	71% (161:llä 227:stä)	58% (133:llä 229:stä)
p-arvo	0,002**		0,004**	
%-ero (95 %CI)	11 % (4 %-19 %)		13 % (4 %-22%)	
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml (TLOVR)	80% (194:llä 244:stä)	70% (171:llä 243:stä)	64% (146:llä 227:stä)	56 % (130:llä 231:stä)
p-arvo	0,021**		0,082**	
%-ero (95 %CI)	9% (2%-17 %)		8 % (-1 %-17 %)	
CD4-solumäärän muutoksen keskiarvo lähtötasosta (solua/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-arvo	0,002 <sub>a</sub>		0,089 <sub>a</sub>	
Ero (95 %CI)	32 (9-55)		41 (4-79)	

\* Potilaille, jotka saivat emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä, annettiin emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä viikosta 96 viikkoon 144.

\*\* P-arvo perustuu Cochran-Mantel-Haenszel-testiin, joka on stratifioitu lähtötason CD4-solumäärään TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (aika virologisen vasteen menetykseen)

a: Van Elterenin testi

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (M02-418) 190 aiemmin antiretroviraalisilla lääkkeillä hoitamaton aikuista hoidettiin kerran päivässä emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla yhdessä kerran tai kahdesti päivässä annostellun lopinaviirin/ritonaviirin kanssa. Viikolla 48 HIV-1 RNA oli < 50 kopiota/ml 70 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lopinaviiria ja ritonaviiria kerran päivässä, ja 64 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lopinaviiria ja ritonaviiria kahdesti päivässä. CD4-solumäärien muutosten keskiarvot lähtötasosta olivat vastaavasti +185 solua/mm<sup>3</sup> ja +196 solua/mm<sup>3</sup>.

Rajallisten kliinisten kokemusten perusteella potilailla, joilla on samanaikainen HIV- ja HBV-infektio, näyttää emtrisitabiini tai tenofoviiridisoproksiili HIV-infektion antiretroviraalisen

yhdistelmähoidon puitteissa käytettynä vaikuttavan HBV DNA:han laskevasti (3 log<sub>10</sub>:n lasku tai vastaavasti 4-5 log<sub>10</sub>:n lasku) (ks. kohta 4.4).

*Altistusta edeltävä estohoito:* iPrEX-tutkimuksessa (CO-US-104-0288) arvioitiin emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia ja lumehoitoa 2 499 miehellä (tai transsukupuolisella naisella), joilla ei ollut HIV-1-infektiota, jotka ovat sukupuoliyhteydessä miesten kanssa ja joiden katsottiin kuuluvan suuren HIV-riskin ryhmään. Tutkittavia seurattiin 4 237 henkilövuotta. Lähtötilanteen tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 5.

**Taulukko 5: Tutkimuspopulaatio tutkimuksessa CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Lumelääke (n = 1248)</b>	<b>Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (n = 1251)</b>
<b>Ikä (vuotta), keskiarvo (keskihajonta)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Rotu, N (%)</b>		
Mustaihoinen/afroamerikkalainen	97 (8)	117 (9)
Valkoihoinen	208 (17)	223 (18)
Muu	878 (70)	849 (68)
Aasialainen	65 (5)	62 (5)
<b>Latinalaisamerikkalainen, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Seksuaaliset riskitekijät seulonnassa</b>		
Kumppaneiden määrä edellisten 12 viikon aikana, keskiarvo (keskihajonta)	18 (43)	18 (35)
SVAY edellisten 12 viikon aikana, N (%)	753 (60)	732 (59)
SVAY HIV-positiivisen (tai statukseltaan tuntemattoman) kumppanin kanssa edellisten 6 kuukauden aikana, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Osallistunut maksulliseen seksipalvelutoimintaan viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana, N (%)	510 (41)	517 (41)
Tunnettu HIV-positiivinen kumppani viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfiliksen seroreaktiivisuus, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Seerumin herpes simplex -viruksen tyypin 2 infektio, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Virtsan leukosyyttiesteraasin positiivinen tulos, N (%)	22 (2)	23 (2)

SVAY = suojaamaton vastaanottava anaaliyhdyntä

HIV-serokonversion tapaukset kokonaisuutena sekä alaryhmällä (raportoitu suojaamaton vastaanottava anaaliyhdyntä), on esitetty taulukossa 6. Teho oli vahvasti yhteydessä hoitoon sitoutumiseen, joka arvioitiin lääkepitoisuuksina plasmassa tai solujen sisällä tapausverrokkitutkimuksessa (taulukko 7).

**Taulukko 6: Teho tutkimuksessa CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Lumelääke</b>	<b>Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili</b>	<b>P-arvo<sup>a, b</sup></b>
<b>mITT-analyysi</b>			
Serokonversiot / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	42% (18%, 60%)		
<b>SVAY 12 viikon aikana ennen seulontaa, mITT-analyysi</b>			
Serokonversiot / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	52 % (28 %, 68 %)		

<sup>a</sup> P-arvot log-rank testin mukaan. SVAY:n p-arvot viittaavat nollihypoteesiin, jonka mukaan teho eroaa alaryhmien välillä (SVAY, ei SVAY:tä).

<sup>b</sup> Suhteellisen riskin vähenemä laskettiin mITT:lle tapahtuneen serokonversion perusteella eli lähtötilanteen jälkeen ensimmäiseen hoidonjälkeiseen käyntiin asti (noin 1 kuukausi tutkimuslääkkeen viimeisen antokerran jälkeen).

**Taulukko 7: Teho ja hoitoon sitoutuminen tutkimuksessa CO-US-104-0288 (iPrEx, kaltaistettu tapaus-verrokkianalyysi)**

Kohortti	Lääkettä todettu	Lääkettä ei todettu	Suhteellisen riskin vähenemä (2-puolinen 95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>
HIV-positiiviset tutkittavat	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Kaltaistetut HIV-negatiiviset verrokkihenkilöt	63 (44%)	81 (56%)	—

<sup>a</sup> Suhteellisen riskin vähenemä laskettiin serokonversion esiintymisen perusteella (lähtötilanteen jälkeen) kaksoissokkoutetulla hoitajaksolla ja kahdeksan viikon seurantajakson aikana. Vain emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistettujen tutkittavien näytteistä arvioitiin todettavat tenofoviiridisoproksiili-DP-pitoisuudet plasmassa tai solujen sisällä.

Kliinisessä Partners PrEP -tutkimuksessa (CO-US-104-0380) arvioitiin emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksella tai lumelääkettä 4 758 kenialaisella tai ugandalaisella henkilöllä ilman HIV-infektiota heteroseksuaalisissa parisuhteissa, joissa toisella osapuolella oli HIV-infektio. Tutkittavia seurattiin 7 830 henkilövuotta. Lähtötilanteen tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 8.

**Taulukko 8: Tutkimuspopulaatio tutkimuksessa CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Lumelääke (n = 1584)	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 1584)	Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (n = 1579)
<b>Ikä (vuotta), mediaani (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Sukupuoli, N (%)</b>			
Mies	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Nainen	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Parin olennaiset tiedot, N (%) tai mediaani (Q1, Q3)</b>			
Naimisissa tutkimuskumppanin kanssa	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Tutkimuskumppanin kanssa asuminen, vuotta	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)

HIV-serokonversion ilmaantuvuus on esitetty taulukossa 9. HIV1-serokonversion ilmaantuvuustiheys miehillä oli 0,24/100 henkilövuotta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilille altistumista ja naisilla 0,95/100 henkilövuotta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilille altistumista. Teho oli vahvasti yhteydessä hoitoon sitoutumiseen, joka arvioitiin lääkepitoisuuksina plasmassa tai solujen sisällä, ja se oli suurempi alatutkimuksen osallistujilla, jotka saivat aktiivista neuvontaa hoitoon sitoutumisesta, mikä on esitetty taulukossa 10.

**Taulukko 9: Teho tutkimuksessa CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Lumelääke	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg	Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili
<b>Serokonversiot / N<sub>a</sub></b>	52 / 1 578	17 / 1579	13 / 1576
Ilmaantuvuus 100 henkilövuotta kohti (95 %:n luottamusväli)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

<sup>a</sup> Suhteellisen riskin vähenemä laskettiin MITT-kohortille serokonversion esiintymisen perusteella (lähtötason jälkeen). Aktiivisia tutkimusryhmiä verrattiin lumelääkeryhmään.



**Taulukko 10: Teho ja hoitoon sitoutuminen tutkimuksessa CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

Tutkimuslääkkeen kvantifiointi	Niiden tutkittavien määrä, joilla todettiin tenofoviiria / näytteitä yhteensä (%)		HIV-1-suojan riskiarvio: todettu vs. ei todettu tenofoviiria	
	Tapaus	Kohortti	Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
FTC/tenofoviiridisoproksiiliryhmä <sup>a</sup>	3/12 (25%)	375/465 (81 %)	90% (56%, 98%)	0,002
Tenofoviiridisoproksiiliryhmä <sup>a</sup>	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%, 95%)	<0,001
Hoitoon sitoutumisen alatutkimus	Hoitoon sitoutumisen alatutkimuksen osallistujat <sup>b</sup>		Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
	Lumelääke	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili		
Serokonversiot / N <sup>b</sup>	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%, 100%)	<0,001

a ”Tapaus” = HIV-serokonversion saanut; ”kohortti” = 100 satunnaisesti valittua tutkittavaa tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksella saaneiden ryhmistä ja emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliryhmistä. Vain tapaus- tai kohorttinäytteistä tutkittavilta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksella tai emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia, arvioitiin todettavat plasman tenofoviiripitoisuudet.

b Alatutkimuksen osallistujien hoitoon sitoutumista seurattiin aktiivisesti, tehtiin esim. kotikäyntejä ilman ennakoilmoitusta ja laskettiin tabletteja sekä annettiin neuvontaa tutkimuslääkitykseen liittyvän hoitomyöntyvyyden parantamiseksi.

### Pediatriset potilaat

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

#### *HIV-1-infektion hoito pediatriassa potilailla*

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu HIV-1-tartunnan saaneilla pediatriassa potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin kliininen teho ja turvallisuus osoitettiin tutkimuksissa, joissa annettiin emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia yksittäisinä lääkeaineina.

#### *Emtrisitabiinilla tehdyt tutkimukset*

Suurimmalla osalla emtrisitabiinia saaneista yli 4 kuukauden ikäisistä imeväis- ja lapsipotilaista saavutettiin plasman HIV-1 RNA:n täydellinen suppressio ja se säilyi 48 viikon ajan (89 % saavutti arvon  $\leq$  400 kopiota/ml ja 77 % saavutti arvon  $\leq$  50 kopiota/ml).

#### *Tenofoviiridisoproksiililla tehdyt tutkimukset*

GS-US-104-0321-tutkimuksessa 87 HIV-1-tartunnan saanutta 12 - < 18-vuotiasta aiemmin hoidettua potilasta sai tenofoviiridisoproksiilia (n = 45) tai lumelääkettä (n = 42) yhdessä optimoidun peruslääkityksen (optimised background regimen, OBR) kanssa 48 viikon ajan. Tutkimuksen puutteiden vuoksi tenofoviiridisoproksiilin hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna ei osoitettu plasman HIV-1 RNA -pitoisuuksien perusteella viikolla 24. Aikuisten tietojen

ekstrapolaation ja farmakokineettisten vertailutietojen perusteella nuorten potilaiden odotetaan kuitenkin hyötyvän hoidosta (ks. kohta 5.2).

Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa, lannerangan keskimääräinen luuntiheyden Z-luku oli lähtötilanteessa -1,004 ja lumelääkettä saaneilla -0,809, koko kehon keskimääräinen luuntiheyden Z-luku tenofoviiridisoproksiilia saaneilla oli lähtötilanteessa -0,866 ja lumelääkettä saaneilla -0,584. Keskimääräiset muutokset viikolla 48 (kaksoissokkoutetun vaiheen lopussa) lannerangan luuntiheyden Z-luvuissa olivat tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä -0,215 ja lumelääkettä saaneiden ryhmässä -0,165 ja koko kehon luuntiheyden Z-luvuissa -0,254 tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja -0,179 lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Luuntiheys suureni tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä keskimäärin vähemmän lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna. Viikolla 48 kuudella tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmän nuorella ja yhdellä lumelääkettä saaneiden ryhmän nuorella ilmeni merkittävää lannerangan luuntiheyden pienenemistä (määriteltiin  $> 4\%$ :n pienenemiseksi). 28 potilaalla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa 96 viikon ajan, lannerangan luuntiheyden Z-luvut pienenivät -0,341 ja koko kehon luuntiheyden Z-luvut -0,458.

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 97 aikaisemmin hoitoa saanutta 2 -  $< 12$ -vuotiasta potilasta, joilla saavutettiin vakaa virologinen suppressio stavudiinia tai tsidovudiinia sisältävillä hoidoilla, satunnaistettiin joko saamaan stavudiinin tai tsidovudiinin sijasta tenofoviiridisoproksiilia ( $n = 48$ ) tai jatkamaan alkuperäistä hoitoa ( $n = 49$ ) 48 viikon ajan. Viikolla 48 tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmän potilaista 83 %:lla ja stavudiinia tai tsidovudiinia saaneiden ryhmän potilaista 92 %:lla oli HIV-1 RNA-pitoisuus  $< 400$  kopiota/ml. Eroon niiden potilaiden suhteellisessa osuudessa, joilla oli säilynyt pitoisuus  $< 400$  kopiota/ml viikolla 48, vaikutti pääasiassa suurempi lopettaneiden määrä tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä. Kun puuttuvat tiedot jätettiin pois, 91 %:lla potilaista tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja 94 %:lla potilaista stavudiinia tai tsidovudiinia saaneiden ryhmässä oli HIV-1 RNA-pitoisuus  $< 400$  kopiota/ml viikolla 48.

Luuntiheyden pienenemistä on ilmoitettu pediatriisilla potilailla. Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa, keskimääräinen lannerangan luuntiheyden Z-luku oli lähtötilanteessa -1,034 ja stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneilla potilailla -0,498, keskimääräinen koko kehon luuntiheyden Z-luku oli lähtötilanteessa tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla -0,471 ja stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneilla -0,386. Keskimääräiset muutokset viikolla 48 (satunnaistetun vaiheen lopussa) lannerangan luuntiheyden Z-luvuissa olivat tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä 0,032 ja stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneiden ryhmässä 0,087 ja koko kehon luuntiheyden Z-luvuissa -0,184 tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja -0,027 stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneiden ryhmässä. Lannerangan luumassa oli suurentunut viikolla 48 keskimäärin saman verran tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja stavudiinia tai tsidovudiinia saaneiden ryhmässä. Koko kehon luumassa suureni vähemmän tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä verrattuna stavudiinia tai tsidovudiinia saaneiden ryhmään. Yhdellä tenofoviiridisoproksiilia saaneella tutkittavalla ilmeni merkittävää ( $> 4\%$ ) lannerangan luuntiheyden pienenemistä viikolla 48. Tätä ei ilmennyt yhdelläkään stavudiinia tai tsidovudiinia saaneella tutkittavalla. Lannerangan luuntiheyden Z-luku pieneni -0,012 ja koko kehon luuntiheyden Z-luku -0,338 niillä 64 tutkittavalla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia 96 viikon ajan. Luuntiheyden Z-lukuja ei korjattu piteuden eikä painon suhteen.

Tutkimuksessa GS-US-104-0352 kahdeksalla 89:stä tenofoviiridisoproksiilia saaneesta pediatriisesta potilaasta (9 %) tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljän tenofoviiridisoproksiilihoito keskeytettiin (tenofoviiridisoproksiilialtistuksen mediaani oli 331 viikkoa).

#### *Altistusta edeltävä estohoito pediatriisilla potilailla*

Päivittäistä annostusohjelmaa noudattaville nuorille potilaille altistusta edeltävään estohoitoon käytetyn emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilin tehon ja turvallisuuden odotetaan olevan samankaltaiset kuin yhtä hyvin annostusohjelmaa noudattavilla aikuisilla potilailla.

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin pitkäaikaiseen käyttöön liittyviä mahdollisia vaikutuksia munuaisiin ja luustoon altistusta edeltävässä estohoidossa nuorilla ei tunneta (ks. kohta 4.4).

## 5.2. Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Bioekvivalenssi yhden kalvopäällysteisen emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilitabletin sekä yhden emtrisitabiini 200 mg kovan kapselin ja yhden tenofoviiridisoproksiili 245 mg kalvopäällysteisen tabletin välillä on varmistettu kerta-annoksen jälkeen paastonneilla terveillä henkilöillä. Kun emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili annostellaan suun kautta terveille henkilöille, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili imeytyvät nopeasti ja tenofoviiridisoproksiili muuntuu tenofoviiriksi. Paaston jälkeen emtrisitabiinin ja tenofoviirin huippupitoisuudet seerumissa todetaan 0,5–3,0 tunnin kuluttua annoksen ottamisen jälkeen. Ruoan kanssa otetun emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin jälkeen tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin noin 45 minuuttia myöhemmin, ja tenofoviirin AUC nousi noin 35 % ja  $C_{max}$  noin 15 % runsasrasvaisen tai kevyen aterian kanssa otettuna verrattuna paaston jälkeiseen tilanteeseen. Tenofoviirin imeytymisen optimoimiseksi on suositeltavaa, että Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed otetaan mieluiten ruoan kanssa.

### Jakautuminen

Suonensisäisen annostelun jälkeen emtrisitabiinin ja tenofoviirin jakautumistilavuudet olivat noin 1,4 l/kg ja vastaavasti 800 ml/kg. Kun emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia annetaan suun kautta, emtrisitabiini ja tenofoviiri jakautuvat laajalti kehoon. *In vitro* emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin oli < 4 % ja pitoisuudesta riippumaton vaihtelu välillä 0,02–200 µg/ml. *In vitro* tenofoviirin sitoutuminen plasmaproteiiniin oli alle 0,7 % ja seerumiproteiiniin alle 7,2 % tenofoviirin pitoisuusrajojen ollessa 0,01–25 µg/ml.

### Biotransformaatio

Emtrisitabiinin metaboloituminen on vähäistä. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosion hapettumisen, josta muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (noin 9 % annoksesta) ja konjugaation glukuronidihapon kanssa, josta muodostuu 2'-O-glukuronidia (noin 4 % annoksesta). *In vitro* -kokeissa on osoitettu, etteivät tenofoviiridisoproksiili ja tenofoviiri ole CYP450-entsyymien substraatteja. Emtrisitabiini ja tenofoviiri eivät myöskään estäneet *in vitro* -lääkemetaboliaa, jossa välittäjänä oli jokin lääkkeiden biotransformaatioon osallistuva ihmisen tärkeä CYP450-isoentsyymi. Emtrisitabiini ei myöskään estänyt glukuronidaatiosta vastaavaa entsyymiä uridiini-5'-difosfoglukuronyylitransferaasia.

### Eliminaatio

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta ja annoksen täydellisen poistumisen jälkeen lääkeainetta todetaan virtsassa (noin 86 %) ja ulosteessa (noin 14 %). Kolmetoista prosenttia emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Tenofoviiri erittyy pääasiassa munuaisten kautta sekä suodattamalla että aktiivisen tubulaarisen kuljetusmekanismin kautta. Noin 70–80 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan suonensisäisen annostelun jälkeen. Tenofoviirin laskennallinen puhdistuma oli keskimäärin

noin 307 ml/min. Munuaispuhdistuma on noin 210 ml/min, mikä ylittää glomerulussuodosnopeuden. Tämän mukaan aktiivinen tubulaarinen erityys on tärkeä osa tenofoviirin eliminaatiota. Suun kautta annetun tenofoviirin eliminaation puoliintumisaika on noin 12–18 tuntia.

### Iäkkäät

Farmakokineettisiä tutkimuksia emtrisitabiinilla ja tenofoviirilla (tenofoviiridisoproksiilina annosteltuna) ei ole tehty iäkkäillä (yli 65-vuotiailla).

### Sukupuoli

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikka on samankaltaista mies- ja naispuolisilla potilailla.

### Syntyperä

Syntyperästä johtuvaa kliinisesti merkittävää farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu emtrisitabiinia käytettäessä. Tenofoviirin (tenofoviiridisoproksiilina annosteltuna) farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

### Pediatriset potilaat

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliin liittyviä farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla). Tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikkaa arvioitiin kahdeksalla HIV-1-infektiota sairastavalla nuorella (vähintään 12- ja alle 18-vuotiaalla), joiden paino oli  $\geq 35$  kg, sekä 23:lla vähintään 2- ja alle 12-vuotiaalla HIV-1-infektiota sairastavalla lapsella. Nämä pediatriset potilaat saivat suun kautta kerran päivässä tenofoviiridisoproksiilia 245 mg tai painokiloa kohti 6,5 mg tenofoviiridisoproksiilia korkeintaan 245 mg annoksen. Saavutettu tenofoviirin altistus vastasi altistusta aikuisilla, jotka olivat saaneet kerran päivässä tenofoviiridisoproksiilia 245 mg. Tenofoviiridisoproksiililla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia alle 2-vuotiailla lapsilla. Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokinetiikka on samankaltaista pikkulapsilla, lapsilla ja nuorilla (iältään 4 kuukautta – 18 vuotta) sekä aikuisilla.

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin (tenofoviiridisoproksiilina annosteltuna) farmakokinetiikan odotetaan olevan samankaltainen nuorilla, joilla on HIV-1-infektio, ja nuorilla, joilla ei ole HIV-1-infektiota, koska emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset HIV-1-infektiota sairastavilla nuorilla ja aikuisilla ovat samankaltaiset ja koska emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset ovat samankaltaisia aikuisilla, joilla on HIV-1-infektio, ja aikuisilla, joilla ei ole HIV-1-infektiota.

### Heikentynyt munuaisten toiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikasta on käytettävissä rajallista tietoa annosteltuna samanaikaisesti erillisinä valmisteina tai emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilina potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Farmakokineettiset arvot määritettiin pääasiallisesti sen jälkeen, kun emtrisitabiinia 200 mg tai tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kertannoksina tutkittaville, joilla ei ollut HIV-infektiota, mutta joilla oli eriasteista munuaisten toiminnan heikentymistä. Munuaisten toiminnan heikentymisen vaikeusaste määritettiin lähtötilanteen kreatiniinin poistuman (Creatinine Clearance, CrCl) mukaan (munuaisten toiminta normaali, kun CrCl  $> 80$  ml/min; lievästi heikentynyt, kun CrCl = 50–79 ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun CrCl = 30–49 ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun CrCl = 10–29 ml/min).

Emtrisitabiinin lääkealtistuksen keskiarvo (variaatiokerroin %) oli 12 (25 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoille 20 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 25 (23 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ja 34 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  henkilöillä, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt. Tenofoviirin lääkealtistuksen keskiarvo (variaatiokerroin %) oli 185 (12 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoille 3 064 (30 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 6 009 (42 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ja 15 985 (45 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tutkittavilla, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt.

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin annosvälin pidentämisen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, odotetaan nostavan plasman huippupitoisuuksia ja laskevan  $C_{\text{min}}$ -arvoja verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali. Tutkittavilla, joilla on hemodialyysyä vaativa loppuvaiheen munuaistauti (End Stage Renal Disease, ESRD), dialyysien välisenä aikana emtrisitabiinialtistukset nousivat huomattavasti 72 tunnin sisällä 53 (19 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ :aan ja tenofoviirialtistukset 48 tunnin sisällä 42 857 (29 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ :aan.

Pieni kliininen tutkimus suoritettiin emtrisitabiiniin yhdistetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuuden, antiviraalisen aktiivisuuden ja farmakokinetiikan arvioimiseksi HIV-infektion saaneilla potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaiden alaryhmällä, joiden lähtötason kreatiniinin poistuma oli 50–60 ml/min ja jotka saivat päivittäisen kerta-annoksen, tenofoviirialtistus oli 2–4 kertaa suurempi ja munuaisten toiminta heikentyi.

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin (tenofoviiridisoproksiilina annosteltuna) farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia varten ei ole saatavilla tietoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Heikentynyt maksan toiminta

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla maksan toiminta on heikentynyt.

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla ei ole HBV-infektiota mutta joilla on eriasteista maksan vajaatoimintaa. Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokinetiikka oli HBV-infektion saaneilla henkilöillä samankaltainen kuin terveillä tutkittavilla ja HIV-infektion saaneilla potilailla.

Tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena tutkittaville, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta Child–Pugh–Turcotte (CPT) -asteikon mukaan eriasteista maksan toiminnan heikentymistä. Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla henkilöillä, mikä viittaa siihen, että näillä henkilöillä annosta ei tarvitse muuttaa. Tenofoviirin  $C_{\text{max}}$  ja  $\text{AUC}_{0-\infty}$ -keskiarvot (variaatiokerroin %) olivat vastaavasti 223 (34,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  ja 2 050 (50,8 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  normaaleilla henkilöillä ja 289 (46,0 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  ja 2 310 (43,5 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tutkittavilla, joilla oli kohtalainen maksan toiminnan heikentyminen, ja 305 (24,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  ja 2 740 (44,0 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tutkittavilla, joilla oli vaikea maksan toiminnan heikentyminen.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

*Emtrisitabiini:* Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset emtrisitabiinista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

*Tenofoviiridisoproksiili:* Prekliinisten farmakologisten turvallisuustutkimusten tulokset tenofoviiridisoproksiilista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotat, koirat ja apinat saivat hoitoannoksia suurempia tai niitä vastaavia määriä lääkeainetta. Tutkimuksissa todettiin muun muassa munuais- ja luutoksisuutta sekä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joilla voi olla kliinistä merkitystä. Luutoksisuutena on todettu osteomalasiaa (apinat) ja luutiheyden (BMD) laskua (rotat ja koirat). Luutoksisuus nuorilla aikuisilla rotilla ja koirilla ilmeni altistuksilla, jotka olivat  $\geq 5$ -kertaisia verrattuna pediatrien tai aikuisten potilaiden altistukseen; luutoksisuus ilmeni nuorilla tartunnan saaneilla apinoilla erittäin suurilla altistuksilla ihonalaisen annostuksen jälkeen ( $\geq 40$ -kertaisia verrattuna potilaiden altistukseen). Löydökset tutkimuksissa rotilla ja apinoilla osoittivat vaikuttavaan aineeseen liittyvää fosfaatin imeytymisen vähentymistä suolesta, jonka mahdollinen sekundaarinen vaikutus on BMD:n aleneminen.

Geenitoksisuustutkimusten tulokset olivat positiivisia *in vitro* hiiren lymfomakokeessa, epäselviä yhdessä Ames-kokeessa käytetyistä kannoista sekä heikosti positiivisia UDS-testissä rotan primaarisissa hepatosyyteissä. Se oli kuitenkin negatiivinen *in vivo* hiiren luuytimen mikronukleuskokeessa.

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa ilmeni erittäin suurella annoksella pohjukaisruoikasvainten vähäistä esiintymistä hiirissä. Näillä löydöksillä tuskin on merkitystä ihmisille.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia parittelu-, hedelmällisyys-, tiineys- tai sikiömuuttujiin. Tenofoviiridisoproksiili kuitenkin vähensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri- ja postnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle myrkyllisillä annoksilla.

*Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä:* Näiden kahden aineosan yhdistelmällä tehdyissä, enintään kuukauden kestäneissä geenitoksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei todettu toksikologisten vaikutusten pahenemista verrattuna aineosilla erikseen tehtyihin tutkimuksiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Luettelo apuaineista**

*Tabletin ydin:*

Kroskarmellosoinatrium

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Esigelatinoitu tärkkelys (maissitärkkelys)

*Kalvopäällyste:*

*Opadry AMB valkoinen 80W68912, koostumus:*

Lesitiini (soija) (E322)

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Ksantaanikumi (E415)

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kestoaika**

3 vuotta

HDPE-purkki ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 vuorokautta.

### **6.4. Säilytys**

Säilyttää alle 30° C. Säilytää alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

*Läpipainopakkaus:*

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu kuviottoman alumiinifolion ja kuviottoman muotoillun alumiini/alumiinifolion väliin, perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 30 x 1 ja 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

*Purkit:*

30 tablettia sisältävä HDPE-purkki, jossa on kuivausaine (silikageeliä sisältävä HDPE-kapseli) ja lapsiturvallinen polypropyleenikorkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisiä vaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Tillomed Pharma GmbH  
Mittelstrasse 5/5a  
12529 Schönefeld  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr 36260

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.10.2022

## 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, 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.

*Förbyggande 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

*Äldre:* Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

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

#### Vuxna med nedsatt njurfunktion:

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

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

	<b>Behandling av hiv-1-infektion</b>	<b>Profylax före exponering</b>
Lätt nedsatt njurfunktion (CrCl 50–80 ml/min)	Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång dagligen (se avsnitt 4.4)	Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång dagligen hos personer som inte är infekterade med hiv 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**

##### Överföring av hiv

Medan effektiv viral suppression med antiretroviral terapi har visats kunna väsentligt minska risken för sexuell överföring, kan en kvarstående risk. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring av hiv av infekterade individer ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

##### 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

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil är inte alltid effektivt iförebyggandet 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/Tenofovirdisoproxil Tillomed inleds för profylax före exponering.

##### *Vikten av följsamhet:*

Effekten av emtricitabin/tenofoviridisoproxil 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 det rekommenderade dagliga doseringsschemat för Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed.

### Patienter med 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 leverdekomensation.

### 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, hypofosfatemi 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 andraläkemedel.*

#### *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 med kombinationstabletten (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*

Skelettanomalier som osteomalaci, som kan manifesteras som ihållande eller förvärrad skelettsmärta, och som vid sällsynta tillfällen kan bidra till frakturer, kan associeras med tenofoviridisoproxil-inducerad proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8).

Tenofoviridisoproxil kan också orsaka en minskning av skelettets benthäthet (BMD).

Om skelettanomaliet misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

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

I en 144-veckors kontrollerad klinisk studie (GS-99-903) på hiv-infekterade patienter, som jämförde tenofoviridisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin och efavirenz hos vuxna patienter som tidigare inte behandlats med antiretrovirala medel observerades små minskningar av skelettets (BMD) i höften och ryggraden i båda behandlingsgrupperna. Minskningar av BMD i ryggraden och förändringarna i skelettbiomarkörer från baseline var signifikant större vid vecka 144 hos den grupp som fick tenofoviridisoproxil. Minskningarna av BMD i höften var signifikant större i den här gruppen fram till vecka 96. Under de 144 veckorna förelåg emellertid ingen ökad risk för frakturer och inga tecken på kliniskt relevanta skelettanomalier i denna studie.

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 booster proteashämmare. Sammantaget med tanke på de skelettanomalier som associerades med tenofoviridisoproxil och begränsningarna beträffande långtidsdata på effekten av tenofoviridisoproxil på skeletthälsa och frakturrisik, ska alternativa behandlingsregimer övervägas för patienter med osteoporos och hög risk för frakturer.

#### *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. Det finns inga data för 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. Dette 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*

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 kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

### Samtidig administrering av andra läkemedel

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

#### Trippelbehandling med nukleosider

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

#### Äldre

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil har inte studerats hos personer över 65 år. Det är mer sannolikt att personer över 65 år har nedsatt njurfunktion, och försiktighet bör därför iaktas vid administrering av 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 tenofoviridisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med emtricitabin/tenofoviridisoproxil. 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 Emtricitabin / Tenofovirdisoproxil 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
<b>INFEKTIONSLÄKEMEDEL</b>		
<b>Antiretrovirala läkemedel</b>		
<b>Proteashämmare</b>		
Atazanavir/ritonavir/tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 till ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50 till ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46 till ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Darunavir/ritonavir/tenofovir isoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Lopinavir/ritonavir/tenofovir isoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 till ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 % (↑ 37 till ↑ 66)	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

<b>Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde</b>	<b>Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)</b>	<b>Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)</b>
<b>NRTIer</b>		
Didanosin/tenofovirdisoproxil	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40–60 %.	Samtidig administrering av emtricitabin/tenofovirdisoproxi l 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 fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. Vid sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofovirdisoproxil har hög frekvens av virologisk terapi svikt rapporterats med flera testade kombinationer för behandling av hiv-1-
Didanosin/emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

		infektion.
Lamivudin/tenofoviridisoproxil	<p>Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 till ↑ 15) C<sub>max</sub>: ↓ 24 % (↓ 44 till ↓ 12) C<sub>min</sub>: EB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 till ↑ 8) C<sub>max</sub>: ↑ 102 % (↓ 96 till ↑ 108) C<sub>min</sub>: EB</p>	Lamivudin och emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).
Efavirenz/tenofoviridisoproxil	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 till ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 2) C<sub>min</sub>: EB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 till ↑ 6) C<sub>max</sub>: ↑ 7% (↓ 6 till ↑ 22) C<sub>min</sub>: EB</p>	Ingen dosjustering av efavirenz krävs.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>INFEKTIONSLÄKEMEDEL</b>		
<b>Virushämmande medel mot hepatit B-virus (HBV)</b>		
Adefovirdipivoxil/tenofoviridisoproxil	<p>Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 till ↓ 7) C<sub>max</sub>: ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 0) C<sub>min</sub>: EB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 till ↑ 0) C<sub>max</sub>: ↓ 1 % (↓ 7 till ↑ 6) C<sub>min</sub>: EB</p>	Adefovirdipivoxil och emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).
<b>Virushämmande medel mot hepatit C-virus (HCV)</b>		
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.) <sub>1</sub>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 till ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68 % (↑ 54 till ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118 % (↑ 91 till ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 34 till ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 45 till ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och atazanavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta njurkontroller, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).</p>

	<p>C<sub>min</sub>: ↑ 45 % (↑ 27 till ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 47 % (↑ 37 till ↑ 58)  C<sub>min</sub>: ↑ 47 % (↑ 38 till ↑ 57)</p>	
--	--	--

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> 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.) + Darunavir/ritonavir 800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sub>1</sub>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:  AUC: ↓ 27 % (↓ 35 till ↓ 18)  C<sub>max</sub>: ↓ 37 % (↓ 48 till ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sub>2</sub>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 48 % (↑ 34 till ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 50 % (↑ 42 till ↑ 59)  C<sub>max</sub>: ↑ 64 % (↑ 54 till ↑ 74)  C<sub>min</sub>: ↑ 59 % (↑ 49 till ↑ 70)</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av 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<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 41 till ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (↓ 43 till ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sub>2</sub>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>
<p><b>Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde</b></p>	<p><b>Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)</b></p>	<p><b>Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)</b></p>
	<p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 till ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56 till ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137 till ↑ 197)</p>	
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sub>2</sub>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 till ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 % (↑ 74 till ↑ 110)</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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> 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.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-3310072 AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 till ↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61 % (↑ 51 till ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115 % (↑ 105 till ↑ 126)</p>	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> 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/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 37 till ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 till ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41 till ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257 till ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20 till ↑ 61)</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.

	Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 29% (↑ 15 till ↑ 44)  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 55 % (↑ 43 till ↑ 68) C <sub>min</sub> : ↑ 39 % (↑ 31 till ↑ 48)	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> 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/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 till ↓ 20) C <sub>max</sub> : ↓ 38 % (↓ 46 till ↓ 29)  GS-3310072: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 35 till ↓ 11) C <sub>min</sub> : ↔  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 till ↑ 44) C <sub>max</sub> : ↑ 55 % (↑ 45 till ↑ 66) C <sub>min</sub> : ↑ 52 % (↑ 45 till ↑ 59)	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.  Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).

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

<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 till ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41 % (↓ 51 till ↓ 29)</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % (↓ 41 till ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 43 till ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % (↑ 27 till ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och lopinavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovir disoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovir disoproxil 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>
<p><b>Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde</b></p>	<p><b>Påverkan på läkemedelskoncentrationer</b> <b>Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)</b></p>	<p><b>Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21 % (↓ 58 till ↑ 48)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofovir disoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>



	<p>Tenofovir:  AUC: ↑ 40 % (↑ 34 till ↑ 45)  C<sub>max</sub>: ↑ 46 % (↑ 39 till ↑ 54)  C<sub>min</sub>: ↑ 70 % (↑ 61 till ↑ 79)</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 38 % (↑ 14 till ↑ 67)</p> <p>GS-331007z:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:  AUC: ↓ 53 % (↓ 61 till ↓ 43)  C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 57 till ↓ 36)  C<sub>min</sub>: ↓ 57 % (↓ 64 till ↓ 48)</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 81 % (↑ 68 till ↑ 94)  C<sub>max</sub>: ↑ 77 % (↑ 53 till ↑ 104)  C<sub>min</sub>: ↑ 121 % (↑ 100 till ↑ 143)</p>	<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>

<p><b>Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde</b></p>	<p><b>Påverkan på läkemedelskoncentrationer</b>  <b>Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)</b></p>	<p><b>Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)</b></p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007z:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>

	<p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 till ↑ 46) C<sub>max</sub>: ↑ 44 % (↑ 33 till ↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ 84 % (↑ 76 till ↑ 92)</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)<sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovir-disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sub>2</sub>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C<sub>max</sub>: ↑ 72 % C<sub>min</sub>: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C<sub>max</sub>: ↑ 60 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<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.</p> <p>Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 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>
<p>Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19 % (↓ 40 till ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sub>2</sub>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23 % (↓ 30 till ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Ingen dosjustering krävs.</p>

	<p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25 % (↑ 8 till ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	
--	---	--

<b>Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde</b>	<b>Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> med 90 %-konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)</b>	<b>Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Tillomed (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)</b>
Ribavirin/tenofovirdisoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 till ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 11 till ↑ 1) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av ribavirin krävs.
<b>Virushämmande medel mot herpesvirus</b>		
Famciklovir/emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 22 till ↑ 11) C <sub>min</sub> : EB  Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 20 till ↑ 1) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av famciklovir krävs.
<b>Antimykobakteriella medel</b>		
Rifampicin/tenofovirdisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 till ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16 % (↓ 22 till ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15 % (↓ 12 till ↓ 9)	Ingen dosjustering krävs.
<b>ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL</b>		
Norgestimat/etinylestradiol/tenofovirdisoproxil	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 till ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 27 till ↑ 24) C <sub>min</sub> : EB  Etinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6 % (↓ 13 till ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2 % (↓ 9 till ↑ 6)	Ingen dosjustering av norgestimat/etinylestradiol krävs.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
Takrolimus/tenofovirdisoproxil/emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 till ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3 % (↓ 3 till ↑ 9) C <sub>min</sub> : EB Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 17 till ↓ 5) C <sub>min</sub> : EB  Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 till ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 till ↑ 27) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av takrolimus krävs.
<b>NARKOTISKA ANALGETIKA</b>		
Metadon/tenofovirdisoproxil	Metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 till ↑ 13)	Ingen dosjustering av metadon krävs.

C <sub>max</sub> : ↑ 5 % (↓ 3 till ↑ 14)
C <sub>min</sub> : EB

EB = ej beräknat.

N/A = not applicable (ej tillämpligt).

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

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

<sup>3</sup> 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/Tenofovir disoproxil Tillomed ska därför inte användas under amning.

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

### Fertilitet

Inga humandata om effekten av emtricitabin/tenofoviridisoproxil finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av 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 vart 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 <sup>2</sup>	
<i>Immunsystemet:</i>		
Vanliga:	allergisk reaktion	
<i>Metabolism och nutrition:</i>		
Mycket vanliga:		hypofosfatemi <sup>1</sup>
Vanliga:	hyperglykemi, hypertriglyceridemi	
Mindre vanliga:		hypokalemi <sup>1</sup>
Sällsynta:		laktacidosis
<i>Psykiska störningar:</i>		
Vanliga:	insomni, onormala drömmar	
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>		
Mycket vanliga:	huvudvärk	yrsel
Vanliga:	yrsel	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen:</i>		
Mycket vanliga:	diarré, illamående	diarré, kräkningar, illamående
Vanliga:	förhöjt amylas inklusive pankreasamylas, förhöjt serumlipas, kräkningar, buksmärta, dyspepsi	buksmärta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga:		pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>		
Vanliga:	förhöjt serumaspartataminotransferas (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) <sup>2</sup>	
Mindre vanliga:	angioödem <sup>3</sup>	
Sällsynta:		angioödem
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>		
Mycket vanliga:	förhöjt kreatinkinase	
Mindre vanliga:		rabdomyolys <sup>1</sup> , muskelsvaghet <sup>1</sup>
Sällsynta:		osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta, och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) <sup>1,3</sup> , myopati <sup>1</sup>
<i>Njurar och urinvägar:</i>		
Mindre vanliga:		förhöjt kreatinin, proteinuri, proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom
Sällsynta:		njursvikt (akut och kronisk), akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) <sup>3</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>		
Mycket vanliga:		asteni
Vanliga:	smärta, asteni	

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

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 utsättning av tenofoviridisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baslinjen, framskriden hiv-sjukdom eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.4).

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

*Laktacidosis:* Fall av laktacidosis har rapporterats med enbart tenofoviridisoproxil eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter med predisponerande faktorer, t.ex. patienter med dekompenenserad 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 insättning 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 tenofovirdisoproxilrelaterade 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 tenofovirdisoproxil (n = 93) eller placebo/aktivt jämförelsepreparat (n = 91) i kombination med andra retrovirala läkemedel under 48 veckor (se avsnitt 5.1). De biverkningar som observerades hos pediatrika patienter som fick behandling med tenofovirdisoproxil stämde överens med de som observerades i kliniska studier med tenofovirdisoproxil hos vuxna (se avsnitt 4.8, *Sammanfattning av biverkningar i tabellform* och 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 m<sup>2</sup>. 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 Emtricitabin / Tenofovirdisoproxil Tillomed (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2). Användning av Emtricitabin / Tenofovirdisoproxil 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

Sverige	Finland
Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	webbplats: <a href="http://www.fimea.fi">www.fimea.fi</a> Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea



webbplats: <a href="http://www.lakemedelsverket.se">www.lakemedelsverket.se</a>	Biverkningsregistret PB 55 00034 FIMEA
--	--

#### 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 transkriptions 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 transkriptions 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.

Emtricitabinresistent virus med M184V/I-mutationen var korsresistent 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. Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen. Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 omvänt transkriptas selekterats av tenofovir, vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för abakavir, emtricitabin, lamivudin och tenofovir. Hiv-1 som uttrycker tre eller flera tymidinanalog-associerade mutationer (TAMs) som inkluderade antingen M41L eller L210W omvänd transkriptas mutation uppvisade nedsatt mottaglighet för behandlingen med tenofovirdisoproxil.

*In vivo – behandling av hiv-1:* I en öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) med patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare, utfördes genotypning på plasma-hiv-1-isolat från alla patienter med bekräftad hiv-RNA > 400 kopior/ml vecka 48, 96 eller 144 eller vid den tidpunkt då behandlingen med 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/tenofovirdisoproxil/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+tenofovirdisoproxil-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen för alla patienter).
- Inga analyserade virus innehöll K65R- eller K70E-mutationen.
- Genotypisk resistens mot efavirenz, främst K103N-mutationen, utvecklades hos virus från 13/19 (68 %) patienter i gruppen som fick emtricitabin/tenofovirdisoproxil/efavirenz, 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/tenofovirdisoproxil-gruppen och 1 av 8 försökspersoner i placebogruppen.

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

### 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, tenofovirdisoproxil och efavirenz givet en gång om dagen (n = 255) eller en fast kombination av lamivudin och zidovudin givet två gånger om dagen och efavirenz en gång om dagen (n = 254). Patienterna i emtricitabin- och tenofovirdisoproxil-gruppen gavs emtricitabin/tenofovirdisoproxil 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 log<sub>10</sub> kopior/ml) och CD4-tal (233

respektive 241 celler/mm<sup>3</sup>). Det primära slutgiltiga effektmåttet för denna studie var uppnående och bibehållande av bekräftade hiv-1-RNA-koncentrationer < 400 kopior/ml över 48 veckor. Sekundära effekttanalyser över 144 veckor inkluderade den andel av patienterna som hade hiv-1-RNA-koncentrationer < 400 eller < 50 kopior/mL, och skillnad i CD4-talet från 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 <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-värde	0,002 <sub>a</sub>		0,089 <sub>a</sub>	
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/mm<sup>3</sup> respektive +196 celler/mm<sup>3</sup>.

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

*Profylax före exponering:* Den kliniska studien iPrEx (CO-US-104-0288) utvärderade emtricitabin/tenofoviridisoproxil eller placebo hos 2 499 män (eller 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)

<b>Ålder (år), medel (SD)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Ras, N (%)</b>		
Svart/afrikansk amerikan	97 (8)	117 (9)
Vit	208 (17)	223 (18)
Blandad/övrigt	878 (70)	849 (68)
Asiatisk	65 (5)	62 (5)
<b>Spanskättad/latinoetnicitet, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Sexuella riskfaktorer vid screening</b>		
Antal partner föregående 12 veckor, medel (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI föregående 12 veckor, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI med partner hiv+ (eller okänd status) föregående 6 månader, N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Deltog i transaktionssex senaste 6 månaderna, N (%)	510 (41)	517 (41)
Känd partner hiv+ senaste 6 månaderna, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfilisseroreaktivitet, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Serumherpes simplex virus typ 2-infektion, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
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 <sup>a, b</sup>
<b>mITT-analys</b>			
Serokonverteringar / N	83 / 1 217	48 / 1 224	0,002
Relativ riskreducering (95 % CI) <sup>b</sup>	42% (18%, 60%)		
<b>URAI under föregående 12 veckor före screening, mITT-analys</b>			
Serokonverteringar / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Relativ riskreducering (95 % CI) <sup>b</sup>	52% (28%, 68%)		

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

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

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

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%)	—

<sup>a</sup> Relativ riskreducering beräknad på incidens (efter baslinjen) av serokonvertering från den dubbelblinda behandlingsperioden t.o.m. 8-veckorsuppföljningsperioden. Endast prover från försökspersoner som randomiserats till emtricitabin/tenofovirdisoproxil utvärderades med avseende på detekterbara nivåer av 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 enofovirdisop roxil (n = 1 579)
Ålder (år), median (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Kön, N (%)</b>			
Man	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Kvinna	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Nyckelegenskaper hos paren, N (%) eller median (Q1, Q3)</b>			
Gift med 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/tenofovirdisoproxil och andelen hiv-1-serokonvertering hos kvinnor var 0,95/100 personår av exponering för emtricitabin/tenofovirdisoproxil. Effekten var starkt korrelerad med följsamhet, vilket bedömdes genom detektering av läkemedelsnivåer i plasma eller intracellulärt. Effekten var högre bland deltagare i delgrupper som fick aktiv rådgivning om följsamhet, som visas i tabell 10.

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

	Placebo	Tenofovirdisoproxil 245 mg	Emtricitabin/ten ofovirdisoproxil
Serokonverteringar/Na	52/1 578	17/1 579	13/1 576
Förekomst per 100 personår (95 % CI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relativ riskreducering (95 % CI)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

<sup>a</sup> Relativ riskreducering beräknad för mITT-kohort baserat på incidens av 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/tenofovirdisoproxil- grupp <sup>a</sup>	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Tenofovirdisoproxil- grupp <sup>a</sup>	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	<0,001
<b>Följsamhet delstudie</b>	<b>Följsamhet delstudiedeltagare</b>			<b>p-värde</b>

	<b>Placebo</b>	<b>Tenofoviridisoproxil 245 mg + emtricitabin/tenofoviridisoproxil</b>	<b>Relativ riskreducering (95 % CI)</b>	
Serokonverteringar/N <sup>b</sup>	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  $\leq 400$  kopior/ml och 77 % uppnådde  $\leq 50$  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 Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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). Steady-state-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 tenofovirdisoproxil 245 mg. Inga farmakokinetiska studier har utförts med tenofovirdisoproxil hos barn under 2 år. Farmakokinetiken av emtricitabin hos spädbarn, barn och ungdomar (från 4 månader upp till 18 år) liknar i allmänhet den som observerats hos vuxna.

Farmakokinetiken hos emtricitabin och tenofovir (administrerat som tenofovirdisoproxil) 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/tenofovirdisoproxil hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiska parametrar bestämdes huvudsakligen efter administrering av engångsdoser emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg till icke-hiv-infekterade försökspersoner med olika grader av nedsatt njurfunktion. Graden av nedsatt njurfunktion definierades enligt 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 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$  till 20 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ , 25 (23 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$  respektive 34 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$  hos 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 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$  till 3 064 (30 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ , 6 009 (42 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$  respektive 15 985 (45 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$  hos försökspersoner med lätt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion.

Hos hiv-1-infekterade patienter med måttligt nedsatt njurfunktion förväntas det ökade dosintervallet för emtricitabin/tenofovirdisoproxil leda till högre maximala plasmakoncentrationer och lägre  $C_{\text{min}}$ -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 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$  för emtricitabin och under 48 timmar till 42 857 (29 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$  för tenofovir.

En liten klinisk studie utfördes för att utvärdera säkerheten, den antivirala aktiviteten och farmakokinetiken för tenofovirdisoproxil i kombination med emtricitabin hos hiv-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion. En delgrupp med patienter med 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 tenofovirdisoproxil) 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 tenofoviridisoproxil har givits till icke-hiv-infekterade försökspersoner med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt Child-Pugh-Turcotte-skalan (CPT). Tenofovirs farmakokinetik ändrades inte väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering krävs hos dessa patienter. Medelvärde (% CV) för tenofovirs  $C_{\max}$  och  $AUC_{0-\infty}$  var 223 (34,8 %) ng/ml respektive 2 050 (50,8 %) ng•timme/ml hos patienter med normal leverfunktion, jämfört med 289 (46,0 %) ng/ml respektive 2 310 (43,5 %) ng•timme/ml hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och 305 (24,8 %) ng/ml respektive 2 740 (44,0 %) ng•timme/ml hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### **5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

Gentoxicitetsstudier visade positiva resultat i muslymfomanalysen *in vitro*, tvetydiga resultat i en av de stammar som användes i Ames test och svagt positiva resultat i 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. Tenofoviridisoproxil reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i en peri- och postnatal toxicitetsstudie vid maternellt toxiska doser.

*Kombinationen av emtricitabin och tenofoviridisoproxil:* 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)

*Filmdragering:*

*Opadry AMB vit 80W68912, innehållande:*

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**

Inga särskilda anvisningar.

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**

MTnr 36260

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

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.10.2022