

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiiniä ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 216 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Sininen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 19 mm x 9 mm, jonka yhdellä puolella on merkintä "H" ja toisella puolella merkintä "E29".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

*HIV-1-infektion hoito:*

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

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

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-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.

Emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia on saatavissa erillisinä valmisteina HIV-1-infektion hoitoon, jos jommankumman Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandozin vaikuttavan aineen käyttö täytyy lopettaa tai sen annostusta muuttaa. Tutustu näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-annos jää ottamatta eikä sen normaalista ottamisajankohdasta ole kulunut yli 12 tuntia, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-tabletti on otettava mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-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 1 tunnin kuluessa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen ottamisesta oksennetaan, tulee ottaa toinen tabletti. Jos yli 1 tunnin kuluttua Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen ottamisesta oksennetaan, 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:**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta tulee käyttää henkilöillä, joilla kreatiniinin poistuma on < 80 ml/min, 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)	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat annoksen ottamista kerran päivässä (ks. kohta 4.4).	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiiilin ottamista kerran päivässä potilailla, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on 60–80 ml/min. Emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiiilin 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 30–49 ml/min)	Annoksen ottamista 48 tunnin välein suositellaan perustuen emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiiilin kerta-annosten 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 Sandoz-tabletit suositellaan otettavaksi ruoan kanssa. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-tabletit voidaan liuottaa noin 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua ja ottaa välittömästi sen jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen käyttö altistusta edeltävään estohoitoon henkilöillä, joilla on tuntematon tai positiivinen HIV-1-status.

### **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 varotoimenpiteistä on huolehdittava tartunnan saaneiden henkilöiden aiheuttamien HIV-tartuntojen ehkäisemiseksi.

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta tulee välttää potilailla, joita on aiemmin hoidettu antiretroviraalisilla lääkeaineilla ja joilla on HIV-1, johon liittyy K65R-mutaatio (ks. kohta 5.1).

#### Yleinen HIV-1:n ehkäisystrategia

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz ei aina estä HIV-1:n tarttumista. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-hoidon aloittamisesta estovaikutuksen alkamiseen kuluva aika ei ole tiedossa.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-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-statuksen selvittäminen ja säännöllinen muiden sukupuolitautien testaaminen).

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz ei yksin ole kattava HIV-1-infektion hoito-ohjelma. Pelkästään Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta käyttäneillä henkilöillä, joilla on ollut toteamaton HIV-1-infektio, on tullut esiin HIV-1-resistenssimutaatioita.

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

#### *Sitoutumisen tärkeys:*

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon teho HIV-1-tartuntariskin pienentämisessä on hyvin riippuvainen hoitoon sitoutumisesta, joka osoitetaan mitattavina lääkepitoisuuksina veressä (ks. kohta 5.1). Henkilöitä, joilla ei ole HIV-1-infektiota, on säännöllisesti muistutettava sitoutumaan tiukasti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen suositeltuun päivittäiseen annostusaikatauluun.

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

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla kroonista hepatiitti B- tai C-infektiota sairastavilla HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla. Lääkäreiden tulee perehtyä ajan tasalla oleviin HIV:n hoito-ohjeisiin saadakseen tietoa samanaikaista hepatiitti B (HBV) tai hepatiitti C (HCV)-virusinfektiota 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 alla kohta *Käyttö ledipasviirin ja sofosbuviirin tai sofosbuviirin ja velpatasviirin kanssa.*

HBV-infektion hoito on tenofoviirin (disoproksiilin) käyttöaihe, ja emtrisitabiini n on osoitettu farmakodynaamisissa tutkimuksissa tehoavan HBV:een, mutta yhdistelmävalmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole nimenomaisesti osoitettu kroonista HBV-infektiota sairastavilla potilailla.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-hoidon lopettamiseen potilailla, joilla on HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen. Potilaita, joilla on HBV-infektio ja jotka lopettavat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-hoidon, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriotekoisin vähintään usean kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Tarvittaessa hepatiitti B-hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on 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. Perustuen emtrisitabiinin vähäiseen maksametaboliaan ja sen poistumiseen munuaisten kautta on epätodennäköistä, että Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-annoksen muutos olisi tarpeellinen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla jo entuudestaan on maksan toiminta heikentynyt, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toimintahäiriöitä esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoiton (CART) aikana. Siitä syystä heitä tulee seurata standardiohjeiden mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan maksasairauden pahenemista, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

#### Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon aikuisilla

### *Munuaisiin liittyvät vaikutukset*

Emtrisitabiini 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 esiintyneen käytettäessä tenofoviirisoprosiilia (ks. kohta 4.8).

### *Munuaisten toiminnan seuranta*

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

Henkilöillä, joilla ei ole heikentyneen 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 alla kohta *Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto.*

### *Munuaissairauksien 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 emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia 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 Sandoz-hoidon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on laskenut arvoon < 50 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut arvoon < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiilihoitoon munuaisturvallisuutta on tutkittu ainoastaan 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). Vähäinen tieto kliinisistä tutkimuksista antaa viitteitä siitä, että pidennetty annosväli ei ole ihanteellinen ja saattaa johtaa toksisuuden lisääntymiseen ja mahdollisesti riittämättömään vasteeseen. Lisäksi pienessä kliinisessä tutkimuksessa sellaisten potilaiden alaryhmällä, joiden kreatiniinin poistuma oli 50–60 ml/min ja jotka saivat tenofoviirisoprosiilia yhdistelmänä emtrisitabiinin kanssa 24 tunnin välein, tenofoviirialtistus oli 2–4 kertaa suurempi ja munuaisten toiminta heikentyi (ks. kohta 5.2). Siksi hyöty-riskiarviointi pitää tehdä huolellisesti, kun emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia annetaan potilaille, joiden kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin. Lisäksi kliinistä hoitovastetta on seurattava tarkoin Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta saavilla potilailla, joiden annosväliä on pidennetty. Emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min), eikä hemodialyysia tarvitseville potilaille, koska sopivia annosmuutoksia ei voida tehdä yhdistelmätabletilta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### *Munuaissairauksien hoitaminen altistusta edeltävässä estohoidossa:*

Emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia ei ole tutkittu henkilöillä, joilla ei ollut 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 arvoon < 60 ml/min kenellä tahansa emtrisitabiinia ja tenofoviiriä 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). Emtrisitabiini- ja tenofoviirihoitoon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on laskenut arvoon < 60 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut arvoon < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

#### Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviirisoprosiiliin 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). Tenofoviirisoprosiili saattaa myös pienentää luuntiheyttä (bone mineral density, BMD).

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

Kliinisessä kontrolloidussa tutkimuksessa (GS-99-903), joka kesti 144 viikkoa, verrattiin tenofoviirisoprosiilia ja stavudiinia lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistettynä potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä. Tulokset osoittivat lonkassa ja selkärangassa pientä luutiheyden alenemista kummassakin hoitoryhmässä. Selkärangan luutiheyden aleneminen ja muutokset luun biomerkkiaineissa lähtötasoon verrattuna olivat merkittävästi suuremmat tenofoviirisoprosiiliryhmässä viikolla 144. Lonkan luutiheyden aleneminen oli myös merkittävästi suurempi tässä ryhmässä 96. viikkoon asti. Murtumariski ei kuitenkaan lisääntynyt eikä kliinisesti merkittäviä luustomuutoksia todettu tässä tutkimuksessa 144 viikon jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) luutiheyden alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviirisoprosiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviirisoprosiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviirisoprosiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariskiinkin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja osteoporoosia sairastavilla potilailla, joilla on korkea murtumariski. Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

#### *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 emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia päivittäin estohoitoon (n = 247), verrattuna lumelääkeryhmään (n = 251).

#### Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon pediatriisilla potilailla

Pediatriisten potilaiden HIV-1-infektion hoidossa tenofoviirisoprosiilin munuaisiin ja luustoon liittyviin pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyy epävarmuutta. Myös emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilihoidon munuaisiin ja luustoon liittyviin pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyy epävarmuutta, 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 tenofoviirisoprosiilin käyttö HIV-1-infektion hoidossa tai emtrisitabiinin/tenofoviirisoprosiilin käyttö altistusta edeltävässä estohoidossa.

Monitieteellistä lähestymistapaa suositellaan, jotta voidaan arvioida hoidon hyöty-riskisuhdetta, kun emtrisitabiinia/tenofoviirisoprosiilia käytetään HIV-1-infektion hoitoon tai altistusta edeltävään estohoitoon, päättää tarvittavasta hoidon aikaisesta seurannasta (mukaan lukien hoidon keskeyttäminen) ja arvioida lisäääkityksen tarvetta tapauskohtaisesti.

Kun emtrisitabiinia/tenofoviirisoprosiilia käytetään altistusta edeltävään estohoitoon, henkilön tilanne on arvioitava uudelleen jokaisella käynnillä, jotta voidaan varmistaa, onko heillä edelleen suuri riski saada HIV-1-tartunta. HIV-1-tartunnan riskiä on pohdittava ottaen huomioon emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilin pitkäaikaiseen käyttöön liittyvät mahdolliset vaikutukset munuaisiin ja luustoon.

#### *Munuaisiin liittyvät vaikutukset*

Munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia, jotka viittaavat proksimaaliseen tubulopatiaan, on ilmoitettu 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 emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon aloittamista HIV-1-infektion hoitoon tai altistusta edeltävään estohoitoon, ja sitä on seurattava käytön aikana samalla tavalla kuin aikuisilla (ks. edellä).

#### *Munuaissairauksien hoitaminen*

Jos kenellä tahansa emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilia 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 munuaistautien erikoislääkärinä emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämisen harkitsemiseksi. Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä on myös harkittava munuaisten toiminnan jatkuvan heikkenemisen yhteydessä, 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*

Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei pidä aloittaa pediatriisille potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ja se on keskeytettävä pediatriisilla potilailla, joilla munuaisten toiminta heikkenee emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

#### *Luustoon liittyvät vaikutukset*

Tenofoviiridisoproksiilin käyttö saattaa aiheuttaa luuntiheyden pienenemistä. Tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien luuntiheyden muutosten vaikutuksista luuston pitkäaikaiseen terveyteen ja myöhempään murtumariskiin ei ole varmuutta (ks. kohta 5.1).

Jos luuston poikkeavuuksia havaitaan tai epäillään pediatriisilla potilailla emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin käytön aikana, on konsultoitava endokrinologia ja/tai munuaistautien erikoislääkärinä.

#### 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 selvimmin 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 tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. 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 autoimmuunisia irauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

### Opportunisti-infektiot

Koska Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta 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 toimesta on aiheellinen.

### Osteonekroosi

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

### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-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-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet) HIV-1-infektiopotilailla, jotka saavat tenofoviirisoprosiilihoitoa ja joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä. Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa tulee seurata riittävästi.

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei pidä annostella samanaikaisesti muiden emtricitabiiniä, tenofoviirisoprosiilia, tenofoviirialafenamidia tai muita sytidiinianalogeja, kuten lamivudiinia, sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

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

Tenofoviirisoprosiilin samanaikaisen antamisen ledipasviirin/sofosbuvriin, sofosbuvriin/velpatasviirin



tai sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin kanssa on osoitettu lisäävän tenofoviirin pitoisuutta plasmassa, etenkin käytettäessä yhdessä tenofoviiridisoproksiilia ja farmakokineettistä tehostajaa (ritonaviriä 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 potilalla, joilla on kohonnut munuaisten vajaatoiminnan riski. Tenofoviiridisoproksiilin kanssa samanaikaisesti ledipasviiria/sofosbuviiria, sofosbuviiria/velpatasviiria tai sofosbuviiria/velpatasviiria/voksilapreviiria ja tehostettua HIV-proteaasimestäjä saavia potilaita tulee tarkkailla tenofoviiridisoproksiilin liittyvien haittavaikutusten varalta.

*Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto:*  
Samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

### 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, ja 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz annostellaan samanaikaisesti kolmannen nukleosidiana login kanssa.

### lääkkäät

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 Sandoz-valmistetta iäkkäille.

### Apuaineet

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz sisältää laktoosimonohydraattia ja natriumia**  
Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

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

Emtricitabiinin ja tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikka ei muuttunut, kun emtricitabiini ja tenofoviiridisoproksiili annosteltiin yhdessä, verrattuna kunkin lääkevalmisteen 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 Sandoz-valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia tai muita sytidiinianaologeja, esimerkiksi lamivudiinia, sisältävien muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

*Didanosini:* Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen ja didanosinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja taulukko 2).

*Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet:* Koska emtrisitabiini ja tenofoviiri poistuvat ensisijassa munuaisten kautta, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä (esim. sidofoviiri), voi lisätä emtrisitabiinin, tenofoviirin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuutta seerumissa.

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

### Muita yhteisvaikutuksia

Alla olevassa taulukossa 2 esitetään Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen 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 % luottamusvälit ovat saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

### **Taulukko 2: Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen 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 Sandoz-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Retroviruslääkkeet</b>		
<b>Proteasain estäjät</b>		
Atatsanaviiri/Ritonaviiri/ Tenofoviiridisoproksiili (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, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Atatsanaviiri/Ritonaviiri/ Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri/Ritonaviiri/ Tenofoviiridisoproksiili (300mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien

	Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/Ritonaviiri/ Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Lopinaviiri/Ritonaviiri/ Tenofoviiridisoproksiili (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, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Lopinaviiri/Ritonaviiri/ Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>NRTI-lääkkeet</b>		
Didanosiini/ Tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40–60 %.	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Suurentunut systeeminen didanosiinialtistus saattaa suurentaa didanosiiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiinannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.
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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi/ tenofoviiridisoproksiili	Efavirentsi: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 – ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9 – ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC	Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa.

	<p>Tenofoviiri:  AUC: ↓ 1 % (↓ 8 – ↑ 6)  C<sub>max</sub>: ↑ 7 % (↓ 6 – ↑ 22)  C<sub>min</sub>: NC</p>	
<b>INFEKTIO-LÄÄKKEET</b>		
<b>Hepatiitti B -viruslääkkeet (HBV-lääkkeet)</b>		
Adefoviiridipivoksiili/ tenofoviiridisoproksiili	<p>Adefoviiridipivoksiili:  AUC: ↓ 11 % (↓ 14 – ↓ 7)  C<sub>max</sub>: ↓ 7 % (↓ 13 – ↓ 0)  C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↓ 2 % (↓ 5 – ↑ 0)  C<sub>max</sub>: ↓ 1 % (↓ 7 – ↑ 6)  C<sub>min</sub>: NC</p>	Adefoviiridipivoksiilia ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet (HCV-lääkkeet)</b>		
Ledipas viiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg kerran päivässä)+ atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä/100 mg kerran päivässä)+ emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg kerran päivässä) <sup>1</sup>	<p>Ledipas viiri:  AUC: ↑ 96 % (↑ 74 – ↑ 121)  C<sub>max</sub>: ↑ 68 % (↑ 54 – ↑ 84)  C<sub>min</sub>: ↑ 118 % (↑ 91 – ↑ 150)</p> <p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 34 – ↑ 49)</p> <p>Atatsanaviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 45 – ↑ 84)</p> <p>Ritonaviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 45 % (↑ 27 – ↑ 64)</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 47 % (↑ 37 – ↑ 58)  C<sub>min</sub>: ↑ 47 % (↑ 38 – ↑ 57)</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipas viirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipas viirin 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>
Ledipas viiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg kerran päivässä)+ darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä/100 mg kerran päivässä)+ emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg kerran päivässä) <sup>1</sup>	<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<sup>2</sup>:  AUC: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipas viirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin</p>

	<p><math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Darunaviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ritonaviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 48 % (↑ 34 – ↑ 63)</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↑ 50 % (↑ 42 – ↑ 59)  <math>C_{max}</math>: ↑ 64 % (↑ 54 – ↑ 74)  <math>C_{min}</math>: ↑ 59 % (↑ 49 – ↑ 70)</p>	<p>yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiili 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 kerran päivässä)+ efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Ledipasviiri:  AUC: ↓ 34 % (↓ 41 – ↓ 25)  <math>C_{max}</math>: ↓ 34 % (↓ 41 – ↑ 25)  <math>C_{min}</math>: ↓ 34 % (↓ 43 – ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Efavirensi:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↑ 98 % (↑ 77 – ↑ 123)  <math>C_{max}</math>: ↑ 79 % (↑ 56 – ↑ 104)  <math>C_{min}</math>: ↑ 163 % (↑ 137 – ↑ 197)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg kerran päivässä)+ emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Ledipasviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>

	<p>AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviiriini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 – ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 % (↑ 74 – ↑ 110)</p>	
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg kerran päivässä)+ dolutegraviiri (50 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: 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>Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran päivässä)+ atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä/100 mg kerran päivässä)+ emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: 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>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin ja atatsanaviirin/ritonaviirin 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</p>

	<p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 20 – ↑ 61)</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>turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran päivässä)+ darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä/100 mg kerran päivässä)+ emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 – ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38 % (↓ 46 – ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: 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>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin ja darunaviirin/ritonaviirin 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>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran päivässä)+ lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg/200 mg kerran päivässä)+ emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 – ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41 % (↓ 51 – ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten</p>

	<p><b>Velpatasviiri:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 30 % (↓ 41 – ↓ 17)  C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 43– ↑ 85)</p> <p><b>Lopinaviiri:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Ritonaviiri:</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: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 42 % (↑ 27 – ↑ 57)  C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin 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>
<p>Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran päivässä)+ raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä)+ emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg kerran päivässä)</p>	<p><b>Sofosbuviri:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>GS-331007<sup>2</sup>:</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>Raltegraviiri:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↓ 21 % (↓ 58 – ↑ 48)</p> <p><b>Emtrisitabiini:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofoviiri:</b>  AUC: ↑ 40 % (↑ 34 – ↑ 45)  C<sub>max</sub>: ↑ 46 % (↑ 39 – ↑ 54)  C<sub>min</sub>: ↑ 70 % (↑ 61 – ↑ 79)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä.</p> <p>Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran päivässä)+ efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg kerran päivässä)</p>	<p><b>Sofosbuviri:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: 38 % (↑ 14 – ↑ 67)</p> <p><b>GS-331007<sup>2</sup>:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirentsin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirentsia</p>



	<p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p><b>Velpatasviiri:</b>  AUC: ↓ 53 % (↓ 61 – ↓ 43)  <math>C_{max}</math>: ↓ 47 % (↓ 57 – ↓ 36)  <math>C_{min}</math>: ↓ 57 % (↓ 64 – ↓ 48)</p> <p><b>Efavirentsi:</b>  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p><b>Emtrisitabiini:</b>  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p><b>Tenofoviiri:</b>  AUC: ↑ 81 % (↑ 68 – ↑ 94)  <math>C_{max}</math>: ↑ 77 % (↑ 53 – ↑ 104)  <math>C_{min}</math>: ↑ 121 % (↑ 100 – ↑ 143)</p>	sisältävien hoitojen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran päivässä)+ emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg kerran päivässä)	<p><b>Sofosbuviiri:</b>  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><b>GS-331007<sup>2</sup>:</b>  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p><b>Velpatasviiri:</b>  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p><b>Emtrisitabiini:</b>  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p><b>Rilpiviriini:</b>  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p><b>Tenofoviiri:</b>  AUC: ↑ 40 % (↑ 34 – ↑ 46)  <math>C_{max}</math>: ↑ 44 % (↑ 33 – ↑ 55)  <math>C_{min}</math>: ↑ 84 % (↑ 76 – ↑ 92)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä.</p> <p>Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg kerran päivässä) <sup>3</sup> + darunaviiri (800 mg kerran päivässä)+ ritonaviiri (100 mg kerran päivässä)+ emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg kerran päivässä)	<p><b>Sofosbuviiri:</b>  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↓ 30 %  <math>C_{min}</math>: ei arvioitu</p> <p><b>GS-331007<sup>2</sup>:</b>  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ei arvioitu</p> <p><b>Velpatasviiri:</b></p>	Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä.

	<p>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>Sofosbuviiirin, velpatasviiirin ja voksilapreviirin 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>
<p>Sofosbuviiiri (400 mg kerran päivässä)+ efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg /245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 19 % (↓ 40 – ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  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>
<p>Ribaviriini/tenofoviiridisoproksiili</p>	<p>Ribaviriini:  AUC: ↑ 26 % (↑ 20 – ↑ 32)  C<sub>max</sub>: ↓ 5 % (↓ 11 – ↑ 1)  C<sub>min</sub>: NC</p>	<p>Ribaviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p><b>Herpesviruslääkkeet</b></p>		
<p>Famsikloviiri/emtrisitabiini</p>	<p>Famsikloviiri:  AUC: ↓ 9 % (↓ 16 – ↓ 1)  C<sub>max</sub>: ↓ 7 % (↓ 22 – ↑ 11)  C<sub>min</sub>: NC</p>	<p>Famsikloviirin annosta ei tarvitse muuttaa.</p>

	Emtrisitabiini: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 – ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 20 – ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	
<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.

<sup>1</sup> Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviiriin ja sofosbuviiriin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

<sup>2</sup> Sofosbuviiriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

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

#### 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

##### Imetys

Emtrisitabiinin ja tenofoviiriin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja

emtricitabiiniin ja tenofoviiriin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz- valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset missään olosuhteissa imetä lapsiaan HIV:n lapsen tarttumisen välttämiseksi.

### Hedelmällisyys

Tietoja emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu emtricitabiiniin tai tenofoviiridisoproksiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttö kykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ihmisille tulee kuitenkin kertoa, että huimausta on raportoitu sekä emtricitabiini - 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 emtricitabiiniin ja/tai tenofoviiridisoproksiilin (ks. kohta 5.1). Tässä tutkimuksessa emtricitabiiniin 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 emtricitabiiniin tai tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamia haittavaikutuksia. Näissä tutkimuksissa 2 830 aikuista, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, sai emtricitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia kerran päivässä altistusta edeltävänä estohoitona. Potilaiden seuranta-aikojen mediaanit olivat 71 viikkoa (iPrEX) ja 87 viikkoa (Partners PrEP). Yleisin iPrEX-tutkimuksen emtricitabiini/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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen aineosiin on luetteloitu seuraavassa taulukossa 3 elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys on jaettu hyvin yleisiin ( $\geq 1/10$ ), yleisiin ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaisiin ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) tai harvinaisiin ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

### **Taulukko 3: Taulukkoyhteenveto Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen yksittäisiin aineosiin liitte tyistä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin**

Esiintyvyys	Emtricitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<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 kudos:</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:		rabdomyolyysi <sup>1</sup> , lihasheikkous <sup>1</sup>
Harvinaiset:		osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) <sup>1,3</sup> , myopatia <sup>1</sup>
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>		
Melko harvinaiset:		kohonnut kreatiini, proteinuria, proksimaalinen tubulopatia, mukaan lukien Fanconin oireyhtymä
Harvinaiset:		munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti tubulusnekroosi, 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	

<sup>1</sup> Tämä häirtavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoprosiiliin tämän sairauden puuttuessa.

<sup>2</sup> Pediatriisilla potilailla, joille annettiin emtricitabiinia, esiintyi yleisesti anemiaa ja hyvin yleisesti ihon värimuutoksia (lisääntynyttä pigmentaatiota).

<sup>3</sup> Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla eikä pediatrialle HIV-potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa emtricitabiinin osalta tai satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä tenofoviiridisoproksiilin laajennetun saatavuuden ohjelmassa tenofoviiridisoproksiilin osalta. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui emtricitabiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 1 563) ja tenofoviiridisoproksiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 7 319).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

*Heikentynyt munuaisten toiminta:* Koska Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz voi aiheuttaa munuaisvaurioita, munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4). Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviiridisoproksiilin lopettamisen jälkeen. Joillakin HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla kreatiniinin poistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviiridisoproksiilin 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 tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

*Maitohappoasidoosi:* Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusoivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

*Yhteisvaikutukset didanosiinin kanssa:* tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu ei ole suositeltavaa, koska se saa aikaan didanosiinin systeemisen altistuksen lisääntymisen 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiiniiin liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.

*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. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) 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 yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART-hoito. Tapausten esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Emtricitabiiniin liittyvien haittavaikutusten arviointi perustuu kolmesta pediatriasta tutkimuksesta (n = 169) saatuihin kokemuksiin. Näissä tutkimuksissa hoitoa saamattomia (n = 123) ja hoitoa saaneita (n = 46) pediatria HIV-tartunnan saaneita potilaita, joiden ikä vaihteli 4 kuukaudesta 18 vuoteen, hoidettiin emtricitabiinilla yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa. Aikuisilla raportoitujen haittavaikutusten lisäksi anemiaa (9,5 %) ja ihon värimuutoksia (31,8 %) ilmeni kliinisissä tutkimuksissa useammin pediatrialla potilailla kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8, *Haittavaikutustaulukko*).

Tenofoviiridisoproksiiliin 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 tenofoviiridisoproksiililla (n = 93)

tai lumelääkkeellä / aktiivisella vertailuvalmisteella (n = 91) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa 48 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin aikuisilla tehdyissä tenofoviiridisoproksiilia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8 *Haittavaikutustaulukko* ja kohta 5.1).

Pediatriisilla potilailla on ilmoitettu luuntiheyden vähenemistä. HIV-1-tartunnan saaneilla nuorilla (12 – < 18-vuotiaita) luuntiheyden Z-luvut tenofoviiridisoproksiilia saaneilla tutkittavilla olivat pienempiä kuin lumelääkettä saaneilla tutkittavilla. HIV-1-tartunnan saaneilla lapsilla (2 – < 15-vuotiaita) tenofoviiridisoproksiiliin 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 pediatriasta potilasta, joiden mediaani-ikä oli 7 vuotta (vaihteluväli 2–15 vuotta), sai tenofoviiridisoproksiilia 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 neljä keskeytti tenofoviiridisoproksiilihoidon. 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 tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamisen jälkeen.

#### Muut erityisryhmät

*Henkilöt, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:* Koska tenofoviiridisoproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta saavilla aikuisilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz- -valmistetta ei suositella sellaisten alle 18-vuotiaiden henkilöiden hoitoon, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV/HBV- tai HCV-infektio:* Emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin haittavaikutusprofiili tutkimuksessa GS-01-934 rajallisella määrällä HIV-infektiopotilaita, joilla oli samanaikaisesti HBV-infektio (n=13) tai HCV-infektio (n=26), oli samankaltainen kuin HIV-potilailla ilman ko-infektiota. Tässä potilasryhmässä kuitenkin odotetusti esiintyi kohonneita ASAT- ja ALAT-arvoja useammin kuin HIV-potilailla 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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. Tenofoviiridisoproksiiili 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 yhdistelmä tutkimuksissa 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, tenofovirille ja tsidovudiinille. K65R mutaatio voi valikoitua myös abakaviirilla tai didanosiinilla ja se aiheuttaa alentuneen herkkyuden näille lääkeaineille sekä lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofovirille. Tenofoviiridisoproksiiilia tulee välttää potilailla, joilla on HIV-1, johon liittyy K65R-mutaatio. Lisäksi K70E substituutio HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofovirilla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyuden abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofovirille. Kun HIV-1 ilmensi vähintään kolme tymidiinianalogiin liittyvää mutaatiota (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*), joissa oli joko M41L- tai L210W-käänteiskopioijaentsyymimutaatio, herkkyys tenofoviiridisoproksiiilille oli heikentynyt.

*In vivo – HIV-1-infektion hoito*: Potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, suoritetussa 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 enneaikaisella lopettamishetkellä. Tilanne viikolla 144:

- M184V/I-mutaatio ilmentyi 2:een 19:sta (10,5 %) isolaatista, jotka analysoitiin potilaista emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiili/efavirentsiyryhmässä, ja 10:een 29:stä (34,5 %) isolaateista, jotka analysoitiin lamivudiini/tsidovudiini/efavirentsiyryhmästä (p-arvo < 0,05, Fisherin tarkka testi, jossa verrattiin emtrisitabiini+tenofoviiridisoproksiiiliryhmää lamivudiini/tsidovudiiniryhmään kaikkien potilaiden keskuudessa).



- Yksikään analysoitu virus ei sisältänyt K65R- tai K70E-mutaatiota.
- Genotyypistä resistenssiä efavirentsille, pääasiassa K103N-mutaatiota, ilmaantui virukseen 13:lla 19:stä (68 %) potilaasta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili/efavirentsiryhmässä ja 21:llä 29:stä (72 %) potilaasta vertailuryhmässä.

*In vivo – altistusta edeltävä estohoito:* 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. HI-viruksen M184V-mutaatio (joka liittyy resistenssiin emtrisitabiinille) todettiin 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). Potilaille emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliryhmässä annettiin emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili yhdistelmävalmistetta 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:aan kopiota/ml ja pysyminen sillä tasolla 48 viikon aikana. 144 viikon sekundaarisissa tehokkuusanalyysissä 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 parempi kuin kiinteäannoksinen yhdistelmä-lääkitys lamivudiinilla ja tsidovudiinilla sekä efavirentsilla, 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+ tenofoviiridisoproksiili+ efavirentsi	Lamivudiini+ tsidovudiini+ efavirentsi	Emtrisitabiini+ tenofoviiridisoproksiili+ efavirentsi*	Lamivudiini+ tsidovudiini+ efavirentsi
HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml (TLOVR)	84 % (206:lla 244:stä)	73 % (177:llä 243:sta)	71 % (161:llä 227:stä)	58 % (133:lla 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:sta)	64 % (146:lla 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 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Ero (95 %CI)	32 (9-55)		41 (4-79)	

\* Potilaille, jotka saivat emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsia, annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ja efavirentsia 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 lääkeaineilla hoitamattomia aikuisia 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 4-5 log<sub>10</sub>:n lasku vastaavasti) (ks. kohta 4.4).

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

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

	Lumelääke (n = 1 248)	Emtrisitabiini/Teno- foviiridisoproksiili (n = 1 251)
<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 (%)	1 009 (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 (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Seerumin herpes simplex -viruksen tyyppin 2 infektiot, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Virtsan leukosyyttiesteräsin 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 tapaus- verrokkitutkimuksessa (Taulukko 7).

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

	Lumelääke	Emtrisitabiini/ Tenofoviiri- disoproksiili	p-arvo <sup>a, b</sup>
<b>mITT-analyysi</b>			
Serokonversiot / N	83/1 217	48/1 224	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 sitoutumisen 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) kaksoisokkoutetulla hoitajaksolla ja kahdeksan viikon seurantajakson aikana. Vain emtrisitabiini/tenofoviiriyhdistelmään satunnaistettujen tutkittavien näytteistä arvioitiin todettavat tenofoviiridisoproksiili-DP-pitoisuudet plasmassa tai solujen sisällä.

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

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

	Lumelääke (n = 1 584)	Tenofoviiri- disoproksiili 245 mg (n = 1 584)	Emtrisitabiini/ Tenofoviiri- disoproksiili (n = 1 579)
Ikä (vuotta), mediaani (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Sukupuoli, N (%)			

Mies	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Nainen	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Parin olennaiset tiedot, N (%) tai mediaani (Q1, Q3)</b>			
Naimisissa tutkimuskumppanin kanssa	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Tutkimuskumppanin kanssa asuminen, vuotta	7,1 (3,0;14,0)	7,0 (3,0;13,5)	7,1 (3,0;14,0)
Eri tartuntastatus ollut tiedossa, vuotta	0,4 (0,1;2,0)	0,5 (0,1;2,0)	0,4 (0,1;2,0)

HIV-serokonversion ilmaantuvuus on esitetty taulukossa 9. HIV1-serokonversion ilmaantuvuustiheys miehillä oli 0,24/100 henkilövuotta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmävalmisteelle altistumista ja naisilla 0,95/100 henkilövuotta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmävalmisteelle 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<sup>a</sup></b>	52/1578	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 lumelääker ryhmään.

**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
<b>Hoitoon sitoutumisen alatutkimus</b>	<b>Hoitoon sitoutumisen alatutkimuksen osallistujat<sup>b</sup></b>			
	<b>Lumelääke</b>	<b>Tenofoviiridisoproksiili 245 mg+ emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili</b>	<b>Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)</b>	<b>p-arvo</b>
Serokonversiot / N <sup>b</sup>	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

<sup>a</sup> ”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/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta, arvioitiin todettavat plasman tenofoviiripitoisuudet.

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

#### Pediatriset potilaat

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

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

Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu HIV-1-tartunnan saaneilla pediatriisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen 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 hyötävän 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 pienenevät -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 tenofoviiridisoproksiilia, 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 pituuden eikä painon suhteen.

Tutkimuksessa GS-US-104-0352 kahdeksalla 89:stä tenofoviiridisoproksiilia saaneesta pediatriesta potilaasta (9,0 %) tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien hättävien vaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoprosiilihoidon (tenofoviiridisoproksiilia lityksen mediaani oli 331 viikkoa).

#### *Altistusta edeltävä estohoito pediatriassa potilailla*

Päivittäistä annostusohjelmaa noudattaville nuorille potilaille altistusta edeltävään estohoitoon käytetyn emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin tehon ja turvallisuuden odotetaan olevan samankaltaiset kuin yhtä hyvin annostusohjelmaa noudattavilla aikuisilla potilailla. Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin pitkäaikaiseen käyttöön liittyviä mahdollisia vaikutuksia munuaisiin ja luustoon altistusta edeltävässä estohoidossa nuorilla ei tunneta (ks. kohta 4.4).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Bioekvivalenssi yhden emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili kalvopäällysteisen tabletin 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 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Ruoan kanssa annostellun emtrisitabiinin ja tenofoviirin yhdistelmävalmisteen jälkeen tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin noin kolme varttia myöhemmin ja tenofoviirin AUC nousi noin 35 % ja  $C_{max}$  noin 15 % runsasrasvaisen tai kevyen aterian jälkeen verrattuna paaston jälkeiseen tilanteeseen. Tenofoviirin imeytymisen optimoimiseksi on suositeltavaa, että Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz otetaan mieluiten ruoan kanssa.

### Jakautuminen

Suonensisäisen annostelun jälkeen emtrisitabiinin ja tenofoviirin jakautumistilavuudet olivat noin 1,4 l/kg ja 800 ml/kg vastaavasti. Kun emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia annetaan suun kautta, emtrisitabiini ja tenofoviiri jakautuvat laajalti kehoon. *In vitro* emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin oli < 4 % ja pitoisuudesta riippumaton vaihteluvälillä 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 ulosteissa (noin 14 %). Kolmesta prosentista emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen emtrisitabiinin poistumisen puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Tenofoviiri erittyy pääasiassa munuaisten kautta sekä suodattamalla että aktiivisen tubulaarisen kuljetusmekanismin kautta. Noin 70–80 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan suonenensisäisen annostelun jälkeen. Tenofoviirin laskennallinen puhdistuma oli keskimäärin noin 307 ml/min. Munuaispuhdistuma on noin 210 ml/min, mikä ylittää glomerulussuodosnopeuden. Tämän mukaan aktiivinen tubulaarinen erityös on tärkeä osa tenofoviirin erittymistä. Suun kautta annostellun tenofoviirin poistumisen puoliintumisaika on noin 12–18 tuntia.

## lääkät

Farmakokineettisiä kokeita emtrisitabiinilla ja tenofoviirillä ei ole suoritettu vanhuksilla (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 farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

## Pediatriset potilaat

Emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiilivalmisteeseen liittyviä farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty lapsilla ja nuorilla (alle 18-vuotiailla). Tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikkaa arvioitiin kahdeksalla HIV-1-infektioituneella nuorella potilaalla (vähintään 12- ja alle 18-vuotiailla), joiden paino oli  $\geq 35$  kg, sekä 23 HIV-1-infektioituneella vähintään 2- ja alle 12-vuotiaalla lapsella. Nämä pediatriset potilaat saivat suun kautta kerran päivässä tenofoviirisoprosiilia 245 mg tai painokiloa kohti 6,5 mg tenofoviirisoprosiilia korkeintaan 245 mg annoksen. Saavutettu tenofoviirin altistus vastasi altistusta aikuisilla, jotka olivat saaneet kerran päivässä tenofoviirisoprosiilia 245 mg. Tenofoviirisoprosiililla 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 (tenofoviirisoprosiilina 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 yhdistelmävalmisteena potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Farmakokineettiset arvot määritettiin pääasiallisesti sen jälkeen, kun emtrisitabiinia 200 mg tai tenofoviirisoprosiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksina 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 %) µg•h/ml henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoihin 20 (6 %) µg•h/ml, 25 (23 %) µg•h/ml ja 34 (6 %) µg•h/ml henkilöillä, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt. Tenofoviirin lääkealtistuksen keskiarvo (variaatiokerroin %) oli 2 185 (12 %) ng•h/ml tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoihin 3 064 (30 %) ng•h/ml, 6 009 (42 %) ng•h/ml ja 15 985 (45 %) ng•h/ml tutkittavilla, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt.

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen annossuosituksen pidentämisen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, odotetaan nostavan plasman huippupitoisuuksia ja laskevan C<sub>min</sub>-arvoja verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali.

Tutkittavilla, joilla on hemodialyysia vaativa loppuvaiheen munuaistauti (End Stage Renal Disease, ESRD), dialyysien välisenä aikana emtrisitabiinialtistukset nousivat huomattavasti 72 tunnin sisällä 53 (19 %) µg•h/ml:aan ja tenofoviirialtistukset 48 tunnin sisällä 42 857 (29 %) ng•h/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 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/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tutkittavilla, 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 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<sub>max</sub> ja AUC<sub>0-∞</sub> keskiarvot (variaatiokerroin %) olivat vastaavasti 223 (34,8 %) ng/ml ja 2 050 (50,8 %) ng•h/ml normaaleilla henkilöillä ja 289 (46,0 %) ng/ml ja 2 310 (43,5 %) ng•h/ml tutkittavilla, joilla oli kohtalainen maksan toiminnan heikentyminen ja 305 (24,8 %) ng/ml ja 2 740 (44,0 %) ng•h/ml tutkittavilla, joilla oli vaikea maksan toiminnan heikentyminen.

### **5.3 Pre kliiniset 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 lääkettä. Tutkimuksissa todettiin muun muassa munuais- ja luutoksisuutta sekä seerumin



fosfaattipitoisuuden laskua, joilla voi olla kliinistä merkitystä. Luutoksisuutena on todettu osteomalasiaa (apinat) ja luutihyden (BMD) laskua (rotat ja koirat). Luutoksisuus nuorilla aikuisilla rotilla ja koirilla ilmeni altistuksilla, jotka olivat  $\geq 5$ -kertaisia verrattuna pediatristen 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 lymfoomakokeessa, 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 pohjukaissuolik kasvainten 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 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Laktoosimonohydraatti

*Tabletin päällyste:*

Hypromelloosi  
Laktoosimonohydraatti  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini  
Indigokarmiini (E132)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 päivää.

## **6.4 Säilytys**

Tablettipurkki:

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Läpipainopakkaus:

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko ko (pakkausko ot)**

OPA-Alumiini-PVC/Alumiini-läp ipa inolevy

Pakkausko ot: 10, 30, 60 ja 90 kalvopäällysteistä tablettia

Valkoinen, läpinäkymätön HDPE-tablettipurkki, jossa on valkoinen, läpinäkymätön, lapsiturvallinen polypropyleenikorkki. Tablettipurkki sisältää silikageelikuivausainekapselin.

Pakkausko ot: 30, 60 (2 x 30) ja 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkausko oja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

34006

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.05.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.12.2021

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 216 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Blå, kapselformad, filmdragerad tablett, med dimensionerna cirka 19 mm x 9 mm, märkta på ena sidan med "H" och på andra sidan med "E29".

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

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

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

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

Vid missad dos av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas ska Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz tas så snart som möjligt och det normala doseringsschemat ska sedan återupptas. Vid missad dos av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz 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 Sandoz ska en ny tablett tas. Om kräkning sker efter mer än 1 timme efter intag av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz 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 Sandoz ska endast användas till patienter med kreatininclearance (CrCl) < 80 ml/min om de potentiella fördelarna anses väga tyngre än de potentiella riskerna. Se Tabell 1.

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

	<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-1 med CrCl 60–80 ml/min. Användning rekommenderas inte för personer som inte är infekterade med hiv-1 med CrCl < 60 ml/min eftersom det inte har studerats i denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).
Måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–49 ml/min)	Administrering var 48:e timme rekommenderas baserat på modellering av farmakokinetiska data för enkel dos för emtricitabin och tenofovirdisoproxil hos personer som inte är infekterade med hiv med varierande grader av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).	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 hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

*Pediatrisk population:* Säkerhet och effekt av emtricitabin/tenofoviridisoproxil för barn under 12 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.2).

#### Administreringssätt

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Användning 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 väsentligt minska risken för sexuell överföring, kan en kvarstående risk inte uteslutas. 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 Sandoz bör undvikas hos antiretroviralt behandlade patienter med hiv-1 som har stammar med K65R- mutationen (se avsnitt 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Vikten av följsamhet*

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

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

Säkerhet och effekt av emtricitabin/tenofovirdisoproxil 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 produktresumén för dessa läkemedel. Se även nedan under ”Användning med ledipasvir och sofosbuvir eller sofosbuvir och velpatasvir”.

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

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

#### Leversjukdom

Säkerhet och effekt för emtricitabin/tenofovirdisoproxil 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz 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 tenofovirdisoproxil i

klinisk praxis (se avsnitt 4.8).

### *Kontroll av njurarna*

Innan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz sätts in för behandling av hiv-1-infektion eller för användning av profylax före exponering rekommenderas att kreatininclearance beräknas för alla personer.

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

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

Se även nedan under Samtidig administrering av andra läkemedel.

### *Övervakning av njurarna hos hiv-1-infekterade patienter*

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

Emtricitabins och tenofovirdisoproxils renala säkerhetsprofil har endast studerats i mycket begränsad utsträckning hos hiv-1-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 80$  ml/min). Dosintervalljusteringar rekommenderas för hiv-1-infekterade patienter med kreatininclearance 30–49 ml/min (se avsnitt 4.2). Begränsade data från kliniska studier tyder på att det förlängda dosintervallet inte är optimalt och kan leda till ökad toxicitet och möjligen inadekvat effekt. Vidare i en liten klinisk studie hade en delgrupp med patienter med kreatininclearance mellan 50 och 60 ml/min, som fick tenofovirdisoproxil i kombination med emtricitabin var 24:e timme, en 2–4 gånger högre exponering för tenofovir och försämrad njurfunktion (se avsnitt 5.2). Därför måste en noggrann bedömning av nytta och risk göras när emtricitabin och tenofovirdisoproxil används hos patienter med kreatininclearance  $< 60$  ml/min och njurfunktionen ska övervakas noggrant. Dessutom bör den kliniska behandlingseffekten övervakas noggrant hos patienter som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz med förlängt dosintervall. Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz 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 och tenofovirdisoproxil har inte studerats hos personer som inte har infekterats med hiv-1 med kreatininclearance  $< 60$  ml/min och rekommenderas därför inte för användning i denna population. Om serumfosfatvärdet är  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till  $< 60$  ml/min hos personer som får emtricitabin och tenofovirdisoproxil som profylax före exponering bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av koncentrationer av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Man bör överväga att avbryta behandling med emtricitabin och tenofovirdisoproxil hos personer med kreatininclearance sänkt till  $< 60$  ml/min eller serumfosfat sänkt till  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

### Effekter på benvävnad

Skelettabnormiteter som osteomalaci, som kan manifestera sig som ihållande eller förvärrad skelettsmärta, och som vid sällsynta tillfällen kan bidra till frakturer, kan associeras med tenofovirdisoproxil-inducerad proximal renal tubulopati (se avsnitt 4.8). Tenofovirdisoproxil kan också orsaka en minskning av skelettets

bentäthet (BMD).

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

I en kontrollerad klinisk studie över 144 veckor (GS-99-903) som jämförde tenofoviridisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin och efavirenz hos antiretroviralnaiva patienter observerades små minskningar av bentäthet (BMD) i höften och ryggraden i båda behandlingsgrupperna. Minskningar av BMD i ryggraden och förändringar av benvävnadens biomarkörer från baslinjen var signifikant större i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil efter 144 veckor. Minskningar av BMD i höften var signifikant större i denna grupp fram till 96 veckor. Det fanns dock ingen ökad risk för frakturer eller tecken på kliniskt relevanta abnormiteter i benvävnaden under de 144 veckorna i denna studie.

I andra studier (prospektiva studier och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil som en del av en regim som innehöll en förstärkt proteashämmare. Sammantaget med tanke på de skelettabnormiteter 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. Om skelettabnormitet misstänks eller påvisas bör lämplig specialist konsulteras.

### *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 emtricitabine och tenofoviridisoproxil profylax dagligen (n = 247) jämfört med placebo (n = 251).

### Effekter på njurar och benvävnad i den pediatrika populationen

Det råder ovisshet om de toxiska effekterna av tenofoviridisoproxil på benvävnad och njurar på lång sikt vid behandling av hiv-1-infektion i den pediatrika populationen och långtidseffekterna av emtricitabin/tenofovir 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/tenofovir som profylax före exponering fastställas fullt ut.

Ett multidisciplinärt omhändertagande rekommenderas för att väga nyttan mot risken med användning av emtricitabin/tenofovir 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 emtricitabin/tenofovir 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/tenofovir.

### *Effekter på njurarna:*

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

### *Kontroll av njurarna*

Njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) ska bedömas före påbörjad användning av emtricitabin/tenofovir 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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka. Detta bör innefatta koncentrationmätningar 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 emtricitabin/tenofovir ska avbrytas eller inte. Man bör också överväga att avbryta användningen av emtricitabin/tenofoviridisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

#### *Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Användning av emtricitabin/tenofoviridisoproxil rekommenderas inte till individer under 18 års ålder med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Behandling med emtricitabin/tenofoviridisoproxil bör inte inledas hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion och bör sättas ut hos pediatrika patienter som utvecklar nedsatt njurfunktion vid användning av emtricitabin/tenofoviridisoproxil.

#### *Effekter på benvävnad*

Användning av tenofoviridisoproxil kan orsaka en minskning av BMD. Det är ovisst vilka effekter tenofoviridisoproxilassocierade 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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil 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 postnatalet; 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz eller någon annan antiretroviral terapi kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer av en hiv-infektion. Därför ska dessa patienter kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

### Osteonekros

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

### Samtidig administrering av andra läkemedel

Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz 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 hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofovirdisoproxil och som har riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

En högre risk för nedsatt njurfunktion har rapporterats hos hiv-1-infekterade patienter som får tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil med en förstärkt proteashämmare övervägas omsorgsfullt.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamid eller andra cytidinaloger såsom lamivudin (se avsnitt 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

### *Användning med ledipasvir och sofosbuvir, sofosbuvir och velpatasvir eller sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir*

Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil och en farmakokinetisk förstärkare (ritonavir eller kobicistat).

Säkerheten med tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil och en förstärkt, hiv-specifik proteashämmare ska övervakas med avseende på tenofovirdisoproxilrelaterade biverkningar.

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

Samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

## Trippelbehandling med nukleosider

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

## Äldre

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte studerats hos personer över 65 år. Det är mer sannolikt att personer över 65 år har nedsatt njurfunktion och försiktighet bör därför iaktas vid administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz till äldre personer.

## Hjälpämnen

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz innehåller laktosmonohydrat och natrium**

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

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

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

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eftersom Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz innehåller emtricitabin och tenofovirdisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

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

## Samtidig användning rekommenderas inte

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

*Didanosin:* Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz 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 Sandoz bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Några exempel inkluderar men är inte begränsade till aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin-2 (se avsnitt 4.4).

## Övriga interaktioner

Interaktioner mellan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel visas i tabell 2 nedan (ökning visas som "↑", minskning som "↓", oförändrat som "↔", två gånger dagligen som "b.i.d." och en gång dagligen som "q.d."). Om data finns tillgängligt för 90 %-igt konfidensintervall visas det inom 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 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz (emtricitabin 200 mg, tenofovirdisoproxil 245 mg)
<b>INFEKTIONS LÄKEMEDEL</b>		
<b>Antiretrovirala läkemedel</b>		
<b>Proteashämmare</b>		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovirdisoproxil (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/ Tenofovirdisoproxil (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/ Tenofovirdisoproxil (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>NRTler</b>		
Didanosin/ Tenofoviridisoproxil	Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40–60 %.	Samtidig administrering av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz 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 tenofoviridisoproxil och didanosin med en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4 celltalet, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforilerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin givet samtidigt med tenofoviridisoproxilbehandling har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer av hiv-1-infektionsbehandling.
Didanosin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % till ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44 till ↓ 12) C <sub>min</sub> : EB  Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 till ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↓ 96 till ↑ 108) C <sub>min</sub> : EB	Lamivudin och Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).
Efavirenz/Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 2) C <sub>min</sub> : EB  Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 till ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (↓ 6 till ↑ 22) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av efavirenz krävs.
<b>INFEKTIONS LÄKEMEDEL</b>		
<b>Virushämmande medel mot hepatit B-virus (HBV)</b>		

Adefovirdipivoxil/ Tenofovir disoproxil	Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 till ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 0) C <sub>min</sub> : EB  Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 till ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1 % (↓ 7 till ↑ 6) C <sub>min</sub> : EB	Adefovirdipivoxil och Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).
--	---	--

Virushämmande medel mot hepatit C-virus (HCV)		
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 till ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68 % (↑ 54 till ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118 % (↑ 91 till ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 34 till ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 45 till ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 % (↑ 27 till ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % (↑ 37 till ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47 % (↑ 38 till ↑ 57)</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och atazanavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta njurkontroller, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 till ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37 % (↓ 48 till ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 % (↑ 34 till ↑ 63)</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och darunavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).</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>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir- disoproxil (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<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 till ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56 till ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137 till ↑ 197)</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/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<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofovir- disoproxil, 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 % (↑ 31 till ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 % (↑ 74 till ↑ 110)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> 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>	<p>Ingen dosjustering krävs. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: 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> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och atazanavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofovirdisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofovirdisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>

	<p><math>C_{min}</math>: ↑ 29 % (↑ 15 till ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 55 % (↑ 43 till ↑ 68)  <math>C_{min}</math>: ↑ 39 % (↑ 31 till ↑ 48)</p>	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 till ↓ 20) $C_{max}$ : ↓ 38 % (↓ 46 till ↓ 29) GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↓ 24 % (↓ 35 till ↓ 11) $C_{min}$ : ↔ Darunavir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 till ↑ 44) $C_{max}$ : ↑ 55 % (↑ 45 till ↑ 66) $C_{min}$ : ↑ 52 % (↑ 45 till ↑ 59)	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 till ↓ 22) $C_{max}$ : ↓ 41 % (↓ 51 till ↓ 29) GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↓ 30 % (↓ 41 till ↓ 17) $C_{min}$ : ↑ 63 % (↑ 43 till ↑ 85) Lopinavir:	Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och lopinavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat)

	<p>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>har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg q.d.) +  Raltegravir  (400 mg b.i.d) +  Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil  (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  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>Tenofovir:  AUC: ↑ 40 % (↑ 34 till ↑ 45)  C<sub>max</sub>: ↑ 46 % (↑ 39 till ↑ 54)  C<sub>min</sub>: ↑ 70 % (↑ 61 till ↑ 79)</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>Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg q.d.) +  Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 38 % (↑ 14 till ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  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>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>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>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-331007<sup>2</sup>: 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>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>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>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/Tenofoviridisoproxil (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<sup>2</sup>: 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 %</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och en</p>

	<p><math>C_{max}</math>: ↑ 72 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir:  AUC: ↑ 45 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 60 %  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabin:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 39 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 48 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 47 %</p>	farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↓ 19 % (↓ 40 till ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↓ 23 % (↓ 30 till ↑ 16)</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabin:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 25 % (↑ 8 till ↑ 45)  <math>C_{min}</math>: ↔</p>	Ingen dosjustering krävs.
Ribavirin/Tenofovir-disoproxil	<p>Ribavirin:  AUC: ↑ 26 % (↑ 20 till ↑ 32)  <math>C_{max}</math>: ↓ 5 % (↓ 11 till ↑ 1)  <math>C_{min}</math>: EB</p>	Ingen dosjustering av ribavirin krävs.
<b>Virushämmande medel mot herpesvirus</b>		
Famciklovir/Emtricitabin	<p>Famciklovir:  AUC: ↓ 9 % (↓ 16 till ↓ 1)  <math>C_{max}</math>: ↓ 7 % (↓ 22 till ↑ 11)  <math>C_{min}</math>: EB</p> <p>Emtricitabin:  AUC: ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 1)  <math>C_{max}</math>: ↓ 11 % (↓ 20 till ↑ 1)  <math>C_{min}</math>: EB</p>	Ingen dosjustering av famciklovir krävs.
<b>Antimykobakteriella medel</b>		

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

EB = ej beräknat.

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

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

<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/Tenofovir disoproxil Sandoz 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 Sandoz ska därför inte användas under amning.

Generellt sett, bör hiv-infekterade kvinnor enligt rekommendation inte under några omständigheter amma

sina spädbarn för att undvika överföring av hiv till barnet.

## Fertilitet

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

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

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofil

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

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

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz baserad på kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden**

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovir disoproxil
<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 förhöjt pankreasamylas, förhöjt serumlipas, kräkningar, buksmärta, dyspepsi	buksmärta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga:		pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>		
Vanliga:	förhöjt serumaspartatamino-transferas (ASAT) och/eller förhöjt serumalaninamino-transferas (ALAT), hyperbilirubinemi	förhöjda transaminaser
Sällsynta:		lever steatos, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>		
Mycket vanliga:		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>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>		
Mycket vanliga:	förhöjt kreatinkinas	
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 tenofovirdisoproxil i frånvaro av detta tillstånd.

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

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

### Beskrivning av valda biverkningar

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



trots utsättande av tenofoviridisoproxil (se avsnitt 4.4).

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

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

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

*Immunreaktiveringssyndrom:* Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

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

#### Pediatrik population

Bedömningen av emtricitabinrelaterade biverkningar baseras på erfarenhet från tre pediatrika studier (n = 169) där behandlingsnaiva (n = 123) och behandlingserfarna (n = 46) hiv-infekterade pediatrika patienter i åldern 4 månader till 18 år behandlades med emtricitabin i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Utöver de biverkningar som rapporterades för vuxna, uppträdde anemi (9,5 %) och hudmissfärgning oftare i kliniska studier med pediatrika patienter än i studier med vuxna (se avsnitt 4.8, *Sammanfattning av biverkningar i tabellform*).

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

Minskningar av BMD har rapporterats hos pediatrika patienter. Hos hiv-1-infekterade ungdomar (i åldern 12 till < 18 år) var de Z-poäng för BMD som observerades hos försökspersoner som fick tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil. 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 tenofoviridisoproxil avbröts.

## Andra särskilda populationer

*Personer med nedsatt njurfunktion:* Eftersom tenofoviridisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla vuxna med nedsatt njurfunktion som får Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2). Användning av Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz 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 tenofoviridisoproxil hos ett begränsat antal hiv-infekterade patienter i studien GS-01-934 som samtidigt var infekterade med HBV (n = 13) eller HCV (n = 26) liknade den som har observerats hos hiv-infekterade patienter utan samtidig HBV/HCV-infektion. Som väntat i denna patientpopulation inträffade dock förhöjt ASAT och ALAT oftare än i den allmänna hiv-infekterade populationen.

*Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling:* Hos patienter med HBV-infektion har kliniska och laboratoriemässiga tecken på hepatit uppträtt efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

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 efter behov.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

### Verkningsmekanism

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

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

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

### Antiviral aktivitet *in vitro*

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

### Resistens

*In vitro*: Resistens har observerats *in vitro* och hos vissa hiv-1-infekterade patienter till följd av att M184V/I-mutationen utvecklas med emtricitabin eller K65R-mutationen utvecklas med tenofovir. 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, och resulterar i reducerad känslighet för dessa medel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovir. Tenofoviridiproxil 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 omvänt transkriptas mutation uppvisade nedsatt mottaglighet för behandlingen med tenofoviridiproxil.

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

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

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

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

### Kliniska uppgifter

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup>: Van Elteren-test

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

Begränsad klinisk erfarenhet av patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion tyder på att emtricitabin eller tenofoviridisoproxil i antiretroviral kombinationsterapi för att behandla hiv-infektionen resulterar i en

reduktion av HBV-DNA (3 log<sub>10</sub>-reduktion respektive 4–5 log<sub>10</sub>-reduktion) (se avsnitt 4.4).

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

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

	Placebo (n = 1 248)	Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil (n = 1 251)
<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)
Syfiliseroreaktivitet, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Serumherpes simplexvirus typ 2-infektion, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Urinleukocytesteras-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	Emtricitabine/ Tenofoviridisoproxil	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 inom 12 veckor före screening, mITT-analys</b>			
Serokonverteringar/N	72/753	34/732	0,0349
Relativ riskreducering (95 % CI) <sup>b</sup>	52 % (28 %, 68 %)		

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

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

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

Kohort	Läkemedel detekterat	Läkemedel ej detekterat	Relativ riskreducering (2-sidigt 95 % CI) <sup>a</sup>
Hiv-positiva försökspersoner	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)

Hiv-negativa matchade kontrollförsökspersoner	63 (44 %)	81 (56 %)	—
---	-----------	-----------	---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kvantifiering av studieläkemedel	Antal med tenofovir detekterat/Totala prover (%)		Riskuppskattning för hiv-1-skydd: Detektion jämfört med ej detektion av tenofovir	
	Fall	Kohort	Relativ riskreducering (95 % CI)	p-värde
FTC/tenofoviridisoproxil-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<sup>b</sup></b>		<b>Relativ riskreducering (95 % CI)</b>	<b>p-värde</b>
	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg + emtricitabine/tenofovirdisoproxil		
Serokonverteringar/N <sup>b</sup>	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

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

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

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos barn under 12 års ålder har ännu inte fastställts.

### *Behandling av hiv-1-infektion i den pediatrika populationen*

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

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

### *Studier med emtricitabin*

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

### *Studier med tenofovirdisoproxil*

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

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

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

vid vecka 48 påverkades huvudsakligen av det högre antalet patienter som avbröt sitt deltagande i studien i gruppen med 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 resp. -0,498 och den genomsnittliga Z-poängen för BMD i hela kroppen var -0,471 resp. -0,386, vid baslinjen. De genomsnittliga förändringarna vid vecka 48 (slutet på den randomiserade fasen) för gruppen med tenofoviridisoproxil respektive gruppen med stavudin eller zidovudin, var -0,032 och -0,087 i Z-poäng för BMD i ländryggen samt -0,184 och -0,027 i Z-poäng för hela kroppen. Den genomsnittliga andelen ökad benmassa i ländryggen vid vecka 48 i gruppen med 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 var inte justerade för längd och vikt.

I studien GS-US-104-0352 avbröt 8 av 89 pediatrika patienter (9,0%) 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

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

### Distribution

Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för emtricitabin och tenofovir till cirka 1,4 l/kg respektive 800 ml/kg. Efter oral administrering av emtricitabin eller tenofoviridisoproxil distribueras emtricitabin och tenofovir i stor utsträckning till hela kroppen. Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % och oberoende av koncentrationen i ett område mellan 0,02 och 200 µg/ml. Tenofovirs proteinbindning *in vitro* var mindre än 0,7 och 7,2 % till plasma- respektive serumprotein vid en tenofovirkoncentration mellan 0,01 och 25 µg/ml.

### Metabolism



Emtricitabins metabolism är begränsad. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). *In vitro*-studier har visat att varken tenofoviridisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP450-enzymerna. Varken emtricitabin eller tenofovir hämmade läkemedelsmetabolismen *in vitro*, förmedlad av någon av de viktigaste humana CYP450-isoformer som är involverade i läkemedelsmetabolismen. Emtricitabin hämmade inte heller uridin-5'-difosfolukuronyltransferas, det enzym som är ansvarigt för glukuronidering.

### Eliminering

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

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

### Äldre

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

### Pediatrik population

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

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

### Nedsatt njurfunktion

Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för emtricitabin och tenofovir efter samtidig administrering av de separata beredningarna eller som emtricitabin/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 %) µg•timme/ml till 20 (6 %) µg•timme/ml, 25 (23 %) µg•timme/ml respektive 34 (6 %) µg•timme/ml hos försökspersoner med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion. Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 (12 %) ng•timme/ml till 3 064 (30 %) ng•timme/ml, 6 009 (42 %) ng•timme/ml respektive 15 985 (45 %) ng•timme/ml hos försökspersoner med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Hos hiv-1-infekterade patienter med måttligt nedsatt njurfunktion förväntas det ökade dosintervallet för emtricitabin/tenofovirdisoproxil resultera i högre maximala plasmakoncentrationer och lägre C<sub>min</sub>-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 %) µg•timme/ml för emtricitabin och under 48 timmar till 42 857 (29 %) ng•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 hivinfekterade 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

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

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

En engångsdos av 245 mg tenofovirdisoproxil har givits till icke-hiv-infekterade försökspersoner med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt Child-Pugh-Turcotte-skalan (CPT). Tenofovirs farmakokinetik ändrades inte väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering krävs hos dessa patienter. Medelvärden (% CV) för tenofovirs C<sub>max</sub> och AUC<sub>0-∞</sub> 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 Pre kliniska säkerhetsuppgifter**

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

människa.

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Tablettkärna:*

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat  
Pregelatiniserad majsstärkelse  
Laktosmonohydrat

*Tablettdragering:*

Hypromellos  
Laktosmonohydrat  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Indigokarmin (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Efter första öppnandet av burken: 30 dagar.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Tablettburk:

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.  
Inga särskilda temperaturanvisningar.

Blister:

Förvaras vid högst 30 °C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA-aluminium-PVC/aluminium-blisterförpackningar  
Förpackningsstorlekar: 10, 30, 60 och 90 filmdragerade tabletter

Vit, ogenomskinlig HDPE-burk med vit, ogenomskinlig, barnskyddande polypropenskruvkork. Burken innehåller torkmedel (silicagelkapsel).

Förpackningsstorlekar: 30, 60 (2x30) och 90 (3x30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34006

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

15.05.2017

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.12.2021