

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja 300,6 mg tenofoviiridisoproksiilisuksinaattia, joka vastaa 245 mg tenofoviiridisoproksiilia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 96 mg laktoosimonohydraattia ja 5,7 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Sininen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, kuvioton molemmin puolin. Tabletin mitat ovat 19,3 mm x 8,8 mm ± 5 %.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HIV-1-infektion hoito:

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

HIV-infektion hoito tai esto aikuisilla: Yksi tabletti kerran päivässä.

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

Jos Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -annos jää ottamatta eikä sen normaalista ottamisajankohdasta ole kulunut yli 12 tuntia, Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -tabletti on otettava mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -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 Stada -valmisteen ottamisesta oksennetaan, tulee ottaa toinen tabletti. Jos yli 1 tunnin kuluttua Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -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 tenofoviiri-altistus lisääntyy heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -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 henkilöille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

	HIV-1-infektion hoito	Altistusta edeltävä estohoito
Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50–80 ml/min)	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -annoksen ottamista kerran päivässä (ks. kohta 4.4).	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -annoksen ottamista kerran päivässä potilailla, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on 60–80 ml/min. Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -valmisteen 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)	Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -annoksen ottamista 48 tunnin välein suositellaan perustuen emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kerta-annosten farmakokineettisten tietojen mallinnukseen	Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -valmisteen käyttöä ei suositella tälle ryhmälle.

	potilailla, joilla ei ole HIV-infektiota ja joilla on eriasteisesti heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.4).	
Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min) ja hemodialyysipotilaat	Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -valmisteen käyttöä ei suositella, koska yhdistelmätablettien käytön yhteydessä annosta ei voida pienentää oikein.	Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -valmisteen käyttöä ei suositella tälle ryhmälle.

Heikentynyt maksan toiminta

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

Pediatriset potilaat

Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta. Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -tabletit suositellaan otettavaksi ruoan kanssa.

Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -tabletit voidaan liuottaa noin 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua ja ottaa sen välittömästi sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Yleistä

HIV:n tarttuminen. Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Potilaat, joiden HIV-1:een liittyy mutaatio

Emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilin käyttöä 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

Emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiili ei aina estä HIV-1:n tarttumista.

Emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiili -hoidon aloittamisesta estovaikutuksen alkamiseen kuluva aika ei ole tiedossa.

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

Resistenssiriski toteamattoman HIV-1-infektion yhteydessä:

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

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

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

Sitoutumisen tärkeys:

Henkilöitä, joilla ei ole HIV-1-infektiota, on kehoitettava sitoutumaan tiukasti emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmisteen suositeltuun annostusajatauluun. Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -hoidon teho HIV-1-tartuntariskin pienentämisessä on voimakkaasti riippuvainen hoitoon sitoutumisesta, joka osoitetaan mitattavina lääkepitoisuuksina veressä.

Potilaat, joilla on hepatiitti B- tai C-infektio

Vaikkeiden 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/tenofoviiridisoproksiili -hoidon 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 ledipasviiriin ja sofosbuviiriin kanssa.

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

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -hoidon lopettamiseen potilailla, joilla on HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen. Potilaita, joilla on HBV-infektio ja jotka lopettavat emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -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/tenofoviiridisoproksiili -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksahäiriöitä. Tenofoviiriin 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 emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -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 yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siitä syystä heitä tulee seurata standardiohjeiden mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan maksasairauden pahenemista, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Vaikutukset munuaisten toimintaan

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 tenofoviiridisoproksiilia (ks. kohta 4.8).

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

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

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

Ks. myös alla kohta *Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto.*

HIV-1-tartunnan saaneet potilaat:

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

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -hoidon 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 tenofoviiridisoproksiilia 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 emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta annetaan potilaille, joiden kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin. Lisäksi kliinistä hoitovastetta on seurattava tarkoin emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta saavilla potilailla, joiden annosväliä on pidennetty. Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmisteen käyttöä

ei suositella potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min), eikä hemodialyysiä tarvitseville potilaille, koska sopivia annosmuutoksia ei voida tehdä yhdistelmätabletille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili altistusta edeltävässä estohoidossa:

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta 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 emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta 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/tenofoviiridisoproksiili -hoidon 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). Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Luustoon liittyvät vaikutukset

Luustomuutokset (myötävaikuttavat harvoin murtumiin) liittyvät mahdollisesti proksimaaliseen tubulopatiaan (ks. kohta 4.8). Mikäli luustomuutoksia epäillään, tulee potilas ohjata tämän alan asiantuntijalle.

HIV-1-tartunnan saaneet potilaat:

Kliinisessä kontrolloidussa tutkimuksessa, joka kesti 144 viikkoa, verrattiin tenofoviiridisoproksiilia ja stavudiinia lamivudiiniin ja efavirensiin 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 tenofoviiridisoproksiiliryhmässä viikolla 144. Lonkan luutiheyden aleneminen oli myös merkittävästi suurempi tässä ryhmässä 96. viikkoon asti. Murtumariski ei kuitenkaan lisääntynyt eikä kliinisesti merkittäviä luustomuutoksia todettu 144 viikon jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) luutiheyden alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Osteoporoosia sairastavien potilaiden kohdalla, joilla on korkea murtumariski, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja.

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili altistusta edeltävässä estohoidossa:

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 emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta päivittäin estohoitoon (n=247), verrattuna lumelääkeryhmään (n=251).

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmän käytettäessä stavudiinia, didanosia 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 lapseen 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* aiheuttama keuhkokuume.

Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunimaksatulehdusta). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Opportunisti-infektiot

Koska emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -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

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -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 on pakko käyttää samanaikaisesti emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta ja nefrotoksisia lääkkeitä.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa suuri annos tai useita ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet) HIV-1-infektiopotilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilihoitoa ja joilla on heikentynyt munuaisten toiminnan riskitekijä. Jos emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa tulee seurata riittävästi.

Korkeampi heikentyneen munuaisten toiminnan riski on raportoitu HIV-1-infektiopotilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilia yhdistelmänä ritonaviirin tai kobisistaatilla tehostetun 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 tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista antoa tehostetun proteaasinestäjän kanssa.

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti muiden emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia tai muita sytidiinianalogeja, kuten lamivudiinia, sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

Käyttö ledipasviirin ja sofosbuviirin kanssa

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

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

Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto:

Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin 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 didanosiininiin kerran päivässä annettuna. Lamivudiini on rakenteellisesti hyvin paljon emtrisitabiinin kaltainen ja näiden kahden lääkeaineen farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka ovat myös samankaltaiset. Tästä syystä vastaavia ongelmia saattaa ilmetä, mikäli emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili annostellaan samanaikaisesti kolmannen nukleosidianalogin kanssa.

Iäkkäät

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla. Yli 65-vuotiailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta iäkkäille.

Apuaineet

Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada sisältää laktoosimonohydraattia ja natriumia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

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

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikka ei muuttunut, kun emtrisitabiini 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 emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia tai muita sytidiinianalogeja, esimerkiksi lamivudiinia, sisältävien muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

Didanosini: Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja taulukko 2).

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet: Koska emtrisitabiini ja tenofoviiri poistuvat ensisijaisesti munuaisten kautta, emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin 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.

Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa tai näiden 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 emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmisteen tai sen yksittäisten vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta, ”b.i.d.” = kahdesti päivässä ja ”q.d.” = kerran päivässä). Jos 90 % luottamusväli ovat saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

Taulukko 2: Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmisteen tai sen yksittäisten vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin (200 mg) ja tenofoviiridisoproksiilin (245 mg) yhdistelmän ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Retroviruslääkkeet		
Proteasiinin estäjät		
Atatsanaviiri/Ritonaviiri/ Tenofoviiridisoproksiili (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42–↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50–↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46–↑ 10) Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 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 (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien 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 _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % (↑ 25–↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 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.	
NRTI-lääkkeet		
Didanosini/ Tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin samanaikainen annostelu lisää didanosinin systeemistä altistusta 40–60 %.	Emtrisitabiinin/ tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Suurentunut systeeminen didanosiniinialtistus saattaa suurentaa didanosiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositaapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyä

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin (200 mg) ja tenofoviiridisoproksiilin (245 mg) yhdistelmän ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
		merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiin 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 _{max} : ↓ 24 % (↓ 44–↓ 12) C _{min} : NC Tenofoviiri: AUC: ↓ 4 % (↓ 15–↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96–↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudiinia ja emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi/tenofoviiridisoproksiili	Efavirentsi: AUC: ↓ 4 % (↓ 7–↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9–↑ 2) C _{min} : NC Tenofoviiri: AUC: ↓ 1 % (↓ 8–↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6–↑ 22) C _{min} : NC	Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa.
Hepatiitti B -viruslääkkeet (HBV-lääkkeet)		
Adefoviiridipivoksiili/tenofoviiridisoproksiili	Adefoviiridipivoksiili: AUC: ↓ 11 % (↓ 14–↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13–↓ 0) C _{min} : NC Tenofoviiri: AUC: ↓ 2 % (↓ 5–↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7–↑ 6) C _{min} : NC	Adefoviiridipivoksiilia ja emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
Hepatiitti C -viruslääkkeet (HCV-lääkkeet)		
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % (↑ 74–↑ 121) C _{max} : ↑ 68 % (↑ 54–↑ 84) C _{min} : ↑ 118 % (↑ 91–↑ 150) Sofosbuviri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviriin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin (200 mg) ja tenofoviiridisoproksiilin (245 mg) yhdistelmän ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	<p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 34–↑ 49)</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45–↑ 84)</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27–↑ 64)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37–↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38–↑ 57)</p>	<p>tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)¹</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % (↓ 35–↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48–↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34–↑ 63)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin 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 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>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin (200 mg) ja tenofoviiridisoproksiilin (245 mg) yhdistelmän ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % (↑ 42–↑ 59) C _{max} : ↑ 64 % (↑ 54–↑ 74) C _{min} : ↑ 59 % (↑ 49–↑ 70)	
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41–↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41–↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43–↑ 24) Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % (↑ 77–↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56–↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137–↑ 197)	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	Ledipasviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpiviriini:	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin (200 mg) ja tenofoviiridisoproksiilin (245 mg) yhdistelmän ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 31–↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (↑ 74–↑ 110)	
Sofosbuviiri (400 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40–↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30–↑ 16) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8–↑ 45) C _{min} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ribaviriini/tenofoviiridisoproksiili	Ribaviriini: AUC: ↑ 26 % (↑ 20–↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11–↑ 1) C _{min} : NC	Ribaviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
Herpesviruslääkkeet		
Famsikloviiri/emtrisitabiini	Famsikloviiri: AUC: ↓ 9 % (↓ 16–↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22–↑ 11) C _{min} : NC Emtrisitabiini: AUC: ↓ 7 % (↓ 13–↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20–↑ 1) C _{min} : NC	Famsikloviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiri: AUC: ↓ 12 % (↓ 16–↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22–↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12–↓ 9)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET		
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/tenofoviiridisoproksiili	Norgestimaatti: AUC: ↓ 4 % (↓ 32–↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27–↑ 24)	Norgestimaatin/etinyyliestradiolin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin (200 mg) ja tenofoviiridisoproksiilin (245 mg) yhdistelmän ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	C _{min} : NC Etinyyliestradioli: AUC: ↓ 4 % (↓ 9–↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13–↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9–↑ 6)	
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Takrolimuusi/tenofoviiridisoproksiili /emtrisitabiini	Takrolimuusi: AUC: ↑ 4 % (↓ 3–↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3–↑ 9) C _{min} : NC Emtrisitabiini: AUC: ↓ 5 % (↓ 9–↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17–↓ 5) C _{min} : NC Tenofoviiri: AUC: ↑ 6 % (↓ 1–↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1–↑ 27) C _{min} : NC	Takrolimuusin annosta ei tarvitse muuttaa.
HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET		
Metadoni/tenofoviiridisoproksiili	Metadoni: AUC: ↑ 5 % (↓ 2–↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3–↑ 14) C _{min} : NC	Metadonin annosta ei tarvitse muuttaa.

NC = ei ole laskettu.

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

² Sofosbuviirin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300-1 000 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 emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

Imetys

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

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

Hedelmällisyys

Tietoja emtrisitabiinin/tenofoviirin vaikutuksista ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Altistusta edeltävä estohoito: Kahdessa satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (iPrEX, Partners PrEP) ei tunnistettu uusia emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamia haittavaikutuksia. Näissä tutkimuksissa 2 830 aikuista, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, sai emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta kerran päivässä altistusta edeltävänä estohoitona. Potilaiden seuranta-aikojen mediaanit olivat 71 viikkoa (iPrEX) ja 87 viikkoa (Partners PrEP). Yleisin iPrEX-tutkimuksen emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -ryhmässä 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 Stada -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: Taulukko yhteenveto emtrisitabiiniin ja tenofoviiridisoproksiiliin liitettyistä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin

Esintyvyys	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Veri ja imukudos:</i>		
Yleiset:	neutropenia	
Melko harvinaiset:	anemia ²	
<i>Immuunijärjestelmä:</i>		
Yleiset:	allerginen reaktio	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>		
Hyvin yleiset:		hypofosfatemia ¹
Yleiset:	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinaiset:		hypokalemia ¹
Harvinaiset:		maitohapposidoosi
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>		
Yleiset:	unettomuus, epänormaalit unet	

Esiintyvyys	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<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 ² , hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>		
Hyvin yleiset:		ihottuma
Yleiset:	vesikulobulloosinen ihottuma, pustuloosinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, urtikaria, ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio) ²	
Melko harvinaiset:	angioedeema ³	
Harvinaiset:		angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>		
Hyvin yleiset:	kohonnut kreatiiniinikinaasi	
Melko harvinaiset:		rabdomyolyysi ¹ , lihasheikkous ¹
Harvinaiset:		osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{1,3} , myopatia ¹
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>		
Melko harvinaiset:		kohonnut kreatiniini, proteinuria, proksimaalinen tubulopatia, mukaan lukien Fanconin oireyhtymä
Harvinaiset:		munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) ³ , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>		
Hyvin yleiset:		astenia
Yleiset:	kipu, astenia	

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

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

³ Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla eikä pediatrialle HIV-potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa emtrisitabiinin osalta tai satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä tenofoviiridisoproksiilin laajennetun saatavuuden ohjelmassa tenofoviiridisoproksiilin osalta. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui

emtrisitabiilille 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 emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili 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 kreatiniinipuhdistuman 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.

Metaboliset parametrit

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunimaksatulehdusta) 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

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.2).

Muut erityisryhmät

Henkilöt, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta: Koska tenofoviiridisoproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmisteella hoidettavilla henkilöillä, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV/HBV- tai HCV-infektio: Emtrisitabiinin 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 laboratoriotutkimuksiin 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 heille on aloitettava tavanomainen tukihoido.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Antiviraalinen aktiivisuus in vitro

Emtrisitabiini- ja tenofoviiriyhdistelmän on todettu omaavan synergististä antiviraalista aktiivisuutta *in vitro*. Vaikutuksia, jotka vaihtelivat additiivisista synergistisiin, todettiin yhdistelmätutkimuksissa proteaasin estäjillä sekä HIV:n käänteiskopioijaentsyymien nukleosidi- ja ei-nukleosidianalogien estäjillä.

Resistenssi

In vitro: Resistenssiä on todettu *in vitro* ja joillakin HIV-1 tartunnan saaneilla potilailla emtrisitabiinin aiheuttaman M184V/I-mutaation tai tenofoviirin aiheuttaman K65R-mutaation seurauksena. Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-mutaatio, olivat ristiresistenttejä

lamivudiinille, mutta ne säilyttivät herkkyytensä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille. K65R-mutaatio voi valikoitua myös abakaviirilla tai didanosiinilla ja se aiheuttaa alentuneen herkkyuden näille lääkeaineille sekä lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille. Tenofoviiridisoproksiilia tulee välttää potilailla, joilla on HIV-1, johon liittyy K65R-mutaatio. Lisäksi K70E substituutio HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofoviirilla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyuden abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofoviirille.

Kun HIV-1 ilmensi vähintään kolme tymidiinianalogiin liittyvää mutaatiota (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*), joissa oli joko M41L- tai L210W-käänteiskopioijaentsyymimutaatio, herkkyys tenofoviiridisoproksiilille oli heikentynyt.

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 ennen aikaisella lopettamishetkellä. Tilanne viikolla 144:

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

Kliiniset tiedot

HIV-1-infektion hoito: Avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) HIV-1-tartunnan saaneet potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, saivat joko kerran päivässä emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsia (n=255) tai kiinteän yhdistelmän lamivudiinia ja tsidovudiinia kahdesti päivässä ja efavirentsia kerran päivässä annettuna (n=254). Potilaille emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliryhmässä annettiin emtrisitabiinia/tenofoviiria ja efavirentsia viikosta 96 viikkoon 144. Tutkimuksen lähtötasolla plasman HIV-1 RNA:n (5,02 ja 5,00 log₁₀ kopiota/ml) ja CD4-solumäärän (233 ja 241 solua/mm³)

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 yhdistelmähoito lamivudiinilla ja tsidovudiinilla sekä efavirentsillä, kuten taulukko 4 osoittaa. Myös 144 viikon sekundaaristen päätetapahtumien tiedot esitetään taulukossa 4.

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

	GS-01-934 48 viikon hoito		GS-01-934 144 viikon hoito	
	Emtrisitabiini+ tenofoviiri- disoproksiili+ efavirentsi	Lamivudiini+ tsidovudiini+efavirentsi	Emtrisitabiini+ tenofoviiri- disoproksiili+ 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 ³)	+190	+158	+312	+271
p-arvo	0,002 ^a		0,089 ^a	
Ero (95 %CI)	32 (9-55)		41 (4-79)	

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

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

a: Van Elterenin testi

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (M02-418) 190 aiemmin antiretroviraalisilla lääkkeitä hoitamaton aikuista hoidettiin kerran päivässä emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla yhdessä kerran tai kahdesti päivässä annostellun lopinaviirin/ritonaviirin kanssa. Viikolla 48 HIV-1 RNA oli < 50 kopiota/ml 70 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lopinaviiria ja ritonaviiria kerran päivässä ja 64 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lopinaviiria ja ritonaviiria kahdesti päivässä. CD4-solumäärien muutosten keskiarvot lähtötasosta olivat +185 solua/mm³ ja +196 solua/mm³.

Rajallisten kliinisten kokemusten perusteella potilailla, joilla on samanaikainen HIV- ja HBV-infektio, näyttää emtrisitabiini tai tenofoviiridisoproksiili HIV-infektion antiretroviraalisen yhdistelmähoiton puitteissa käytettynä vaikuttavan HBV DNA:han laskevasti (3 log₁₀:n lasku tai 4-5 log₁₀: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/ tenofoviiridisoproksiili (n=1 251)
Ikä (vuotta), keskiarvo (keskihajonta)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rotu, N (%)		
Mustaihoinen/afroamerikkalainen	97 (8)	117 (9)
Valkoihoinen	208 (17)	223 (18)
Muu	878 (70)	849 (68)
Aasialainen	65 (5)	62 (5)
Latinalaisamerikkalainen, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksuaaliset riskitekijät seulonnessa		
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 tyypin 2 infektiot, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Virtsan leukosyytiesteraasin 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/ tenofoviiridisoproksiili	p-arvo^{a, b}
mITT-analyysi			
Serokonversiot / N	83/1 217	48/1 224	0,002
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
SVAY 12 viikon aikana ennen seulontaa, mITT-analyysi			

Serokonversiot / N	72/753	34/732	0,0349
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli) ^b	52 % (28 %, 68 %)		

^a p-arvot log-rank-testin mukaan. SVAY:n p-arvot viittaavat nollahypoteesiin, jonka mukaan teho eroaa alaryhmien välillä (SVAY, ei SVAY:tä).

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

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

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

^a Suhteellisen riskin vähenemä laskettiin serokonversion esiintymisen perusteella (lähtötilanteen jälkeen) kaksoissokkoutetulla hoitojaksolla ja kahdeksan viikon seurantajakson aikana. Vain emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -ryhmään satunnaistettujen tutkittavien näytteistä arvioitiin todettavat TDF-DP-pitoisuudet plasmassa tai solujen sisällä.

Kliinisessä Partners PrEP -tutkimuksessa (CO-US-104-0380) arvioitiin emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmistetta, tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksella tai lumelääkettä 4 758 kenialaisella tai ugandalaisella henkilöllä ilman HIV-infektiota tartuntastatukseltaan 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)	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n=1 584)	Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (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)
Parin olennaiset tiedot, N (%) tai mediaani (Q1, Q3)			
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. HIV-1-serokonversion ilmaantuvuustiheys miehillä oli 0,24/100 henkilövuotta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmisteelle altistumista ja naisilla 0,95/100 henkilövuotta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmisteelle 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	Tenofoviiri-disoproksiili 245 mg	Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili
Serokonversiot / N^a	52/1 578	17/1 579	13/1 576
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 %)

^a Suhteellisen riskin vähenemä laskettiin miTT-kohortille serokonversion esiintymisen perusteella (lähtötason jälkeen). Aktiivisia tutkimusryhmiä verrattiin lumelääkeryhmään.

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän HIV-1-infektion hoidossa ja altistusta edeltävässä estohoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Bioekvivalenssi yhden kalvopäällysteisen emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -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 -valmiste annostellaan suun kautta terveille henkilöille, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili imeytyvät nopeasti ja tenofoviiridisoproksiili muuntuu tenofoviiriksi. Paaston jälkeen emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin huippupitoisuudet seerumissa todetaan 0,5-3 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Ruoan kanssa annostellun emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmisteen 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 emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili 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'-sulfoxididiastereomeerejä (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'-difosfolukuronyylitransferaasia.

Eliminaatio

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta ja annoksen täydellisen poistumisen jälkeen lääkeainetta todetaan virtsassa (noin 86 %) ja ulosteissa (noin 14 %). Kolmetoista prosenttia 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 suonensisäisen annostelun jälkeen. Tenofoviirin laskennallinen puhdistuma oli keskimäärin noin 307 ml/min. Munuaispuhdistuma on noin 210 ml/min, mikä ylittää glomerulussuodosnopeuden. Tämän mukaan aktiivinen tubulaarinen eritys on tärkeä osa tenofoviirin erittymistä. Suun kautta annostellun tenofoviirin poistumisen puoliintumisaika on noin 12–18 tuntia.

Iäkkäät

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 farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

Pediatriset potilaat

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokineetikasta on käytettävissä rajallista tietoa annosteltuna samanaikaisesti erillisinä valmisteina tai emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -yhdistelmävalmisteena potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Farmakokineettiset arvot määritettiin pääasiallisesti sen jälkeen, kun emtrisitabiinia 200 mg tai tenofoviiridisoproksiilia 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 kreatiniinipuhdistuman (*Creatinine Clearance, CrCl*) mukaan (munuaisten toiminta normaali, kun $CrCl > 80$ ml/min; lievästi heikentynyt, kun $CrCl = 50-79$ ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun $CrCl = 30-49$ ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun $CrCl = 10-29$ ml/min).

Emtrisitabiinin lääkealtistuksen keskiarvo (variaatiokerroin %) oli 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoihin 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ henkilöillä, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt.

Tenofoviirin lääkealtistuksen keskiarvo (variaatiokerroin %) oli 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoihin 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tutkittavilla, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt.

Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin annossuositusten pidentämisen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, odotetaan nostavan plasman huippupitoisuuksia ja laskevan C_{min} -arvoja verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali.

Tutkittavilla, joilla on hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaistauti (*End Stage Renal Disease, ESRD*), dialyysien välisenä aikana emtrisitabiinialtistukset nousivat huomattavasti 72 tunnin sisällä 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$:aan ja tenofoviirialtistukset 48 tunnin sisällä 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$:aan.

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

Heikentynyt maksan toiminta

Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin 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_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ -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 henkilöillä, joilla oli kohtalainen maksan toiminnan heikentyminen ja 305 (24,8 %) ng/ml ja 2 740 (44,0 %) ng•h/ml henkilöillä, joilla oli vaikea maksan toiminnan heikentyminen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa ilmeni erittäin suurella annoksella pohjukaissuolikasvainten 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 elinkykyysindeksiä ja painoa peri- ja postnataalisissa toksisuustutkimuksissa 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:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Tärkkelys, esigelatinoitu maissi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällys:

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350 (E1521)
Talkki (E553b)
Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla varustettu HDPE-pullo, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja vapaana oleva HDPE-säiliö, joka sisältää piigeelikuivausainetta.

Pakkaukset, joissa on yksi 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä pullo, tai kolme 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
D-61118 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33746

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.9.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.09.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hiv-1-infektion

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

Profylax före exponering (PrEP)

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

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

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

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

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

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

Tabell 1: Rekommenderad dosering hos personer med nedsatt njurfunktion

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

	Behandling av hiv-1-infektion	Profylax före exponering
(CrCl <30 ml/min) och hemodialyspatienter	disoproxil Stada rekommenderas inte eftersom lämpliga dosreduceringar inte kan uppnås med kombinationstabletten.	disoproxil Stada rekommenderas inte för användning i denna population.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Patienter med hiv-1 som har stammar med mutationer

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

Övergripande strategi för förebyggande av hiv-1-infektion

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

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

Risk för resistens med ej detekterad hiv-1-infektion

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil ska endast användas för att minska risken för att drabbas av hiv-1 hos personer som bekräftats vara hiv-negativa (se avsnitt 4.3). Personer ska bekräftas på nytt vara hiv-

negativa med täta mellanrum (t.ex. minst var 3:e månad) med hjälp av ett test med kombinerade antigener/antikroppar, medan emtricitabin/tenofoviridisoproxil tas för profylax före exponering.

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

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

Vikten av följsamhet

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

Patienter med hepatit B- eller C-infektion

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

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

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

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

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

Leversjukdom

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

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

Effekter på njurar

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

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

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

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

Se även nedan under Samtidig administrering av andra läkemedel.

Hiv-1-infekterade patienter

Om serumfosfatvärdet är <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till <50 ml/min hos patienter som får emtricitabin/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 emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos patienter med kreatininclearance sänkt till <50 ml/min eller serumfosfat sänkt till <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med emtricitabin/tenofovirdisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Emtricitabin/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/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 emtricitabin/tenofovirdisoproxil med förlängt dosintervall. Användning av emtricitabin/tenofovirdisoproxil rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och inte till patienter som behöver hemodialys eftersom lämpliga dosminskningar inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil för PrEP

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil har inte studerats hos personer som inte har infekterats med hiv-1 med kreatininclearance <60 ml/min och rekommenderas därför inte för användning 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/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/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 emtricitabin/tenofoviridisoproxil vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

Effekter på benvävnad

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

Hiv-1-infektion

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

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

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil för PrEP

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

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande

av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni.

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

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

Opportunistiska infektioner

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

Osteonekros

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

Samtidig administrering av andra läkemedel

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

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

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

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

Emtricitabin/tenofoviridisoproxil ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

Användning med ledipasvir och sofosbuvir

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

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

förstärkt, hiv-specifik proteashämmare ska övervakas med avseende på tenofoviridisoproxilrelaterade biverkningar.

Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin:

Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Trippelbehandling med nukleosider

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

Äldre

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

Hjälpämnen

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Stada innehåller laktosmonohydrat och natrium.

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Samtidig användning rekommenderas inte

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

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

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

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

Övriga interaktioner

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

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

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxil 245 mg
Lopinavir/ Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 till ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 till ↑ 66)	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen skall övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
NRTIer		
Didanosine/ Tenofoviridisoproxil	Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40 - 60 %.	Samtidig administrering av emtricitabin/ tenofoviridisoproxil 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 i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av CD4-celltal, möjligen beroende på en intracellulär interaktion som ökar mängden fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. En sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofoviridisoproxil har associerats med rapporter om höga frekvenser av virologisk terapivikt för flera testade kombinationer för behandling
Didanosin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxil 245 mg
Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % till ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 till ↓ 12) C _{min} : EB Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 till ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 till ↑ 108) C _{min} : EB	Lamivudine och emtricitabin/tenofovir disoproxil ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).
Efavirenz/Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 till ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 2) C _{min} : EB Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 till ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 till ↑ 22) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av efavirenz krävs.
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Virushämmande medel mot hepatit B-virus (HBV)		
Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxil	Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 till ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 0) C _{min} : EB Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 till ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 till ↑ 6) C _{min} : EB	Adefovirdipivoxil och emtricitabin/tenofovir disoproxil ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofoviridisoproxil 245 mg
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 till ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 till ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 till ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 till ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 till ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 till ↑ 70)</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och darunavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts. Kombinationen bör användas med försiktighet med tätakontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).</p>

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

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med emtricitabin 200 mg och tenofovirdisoproxil 245 mg
	C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 till ↑ 1) C _{min} : EB	
Antimykobakteriella medel		
Rifampicin/Tenofovirdisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 till ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 till ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 till ↓ 9)	Ingen dosjustering krävs.
ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Norgestimat/Etinylestradiol/ Tenofovirdisoproxil	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 till ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 till ↑ 24) C _{min} : EB Etinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 till ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 till ↑ 6)	Ingen dosjustering av norgestimat/etinylestradiol krävs.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Takrolimus/Tenofovirdisoproxil/ Emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 till ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 till ↑ 9) C _{min} : EB Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 till ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 till ↓ 5) C _{min} : EB Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 till ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 till ↑ 27) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av takrolimus krävs.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon/Tenofovirdisoproxil	Metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 till ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 till ↑ 14) C _{min} : EB	Ingen dosjustering av metadon krävs.

EB = ej beräknat.

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

² Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 - 1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Djurstudier med emtricitabin och tenofoviridisoproxil tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av emtricitabin/tenofoviridisoproxil kan därför övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

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

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>		
Vanliga:	neutropeni	
Mindre vanliga:	anemi ²	
<i>Immunsystemet:</i>		
Vanliga:	allergisk reaktion	
<i>Metabolism och nutrition:</i>		
Mycket vanliga:		hypofosfatemi ¹
Vanliga:	hyperglykemi, hypertriglyceridemi	
Mindre vanliga:		hypokalemi ¹
Sällsynta:		laktacidosis
<i>Psykiska störningar:</i>		
Vanliga:	insomni, onormala drömmar	
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>		
Mycket vanliga:	huvudvärk	yrsel
Vanliga:	yrsel	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen:</i>		
Mycket vanliga:	diarré, illamående	diarré, kräkningar, illamående
Vanliga:	förhöjt amylas inklusive förhöjt pankreasamylas, förhöjt serumlipas, kräkningar, buksmärta, dyspepsi	buksmärta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga:		pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>		
Vanliga:	förhöjt serumaspartatamino- transferas (ASAT) och/eller förhöjt serumalaninamino- transferas (ALAT), hyperbilirubinemi	förhöjda transaminaser
Sällsynta:		lever steatos, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>		
Mycket vanliga:		urtikaria
Vanliga:	vesikulobullösa hudutslag, pustulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag, hudutslag, pruritus, urtikaria, missfärgning av huden (ökad pigmentering) ²	
Mindre vanliga:	angioödem ³	
Sällsynta:		angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>		
Mycket vanliga:	förhöjt kreatinkinase	
Mindre vanliga:		rabdomyolys ¹ , muskelsvaghet ¹
Sällsynta:		osteomalaci (manifesterad som skelettmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) ^{1,3} , myopati ¹
<i>Njurar och urinvägar:</i>		
Mindre vanliga:		förhöjt kreatinin, proteinuri, proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
Sällsynta:		njursvikt (akut och kronisk), akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) ³ , nefrogen diabetes insipidus
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>		
Mycket vanliga:		asteni
Vanliga:	smärta, asteni	

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

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

³ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden men observerades inte i randomiserade, kontrollerade kliniska studier 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 tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.4).

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

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

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter att behandling satts in (se avsnitt 4.4).

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

Pediatrik population

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

Andra särskilda populationer

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

Patienter med samtidig hiv- och HBV- eller HCV-infektion: Biverkningsprofilen för emtricitabin och tenofoviridisoproxil hos ett begränsat antal hiv-infekterade patienter i studien GS-01-934 som samtidigt var infekterade med HBV (n=13) eller HCV (n=26) liknade den som har observerats hos hiv-infekterade patienter utan samtidig HBV/HCV-infektion. Som väntat i denna patientpopulation inträffade dock förhöjt ASAT och ALAT oftare än i den allmänna hiv-infekterade populationen.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Emtricitabin och tenofovir är fosforylerade av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat respektive 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 transkriptions kompetitivt, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

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

Antiviral aktivitet in vitro

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

Resistens

In vitro: Resistens har observerats *in vitro* och hos vissa hiv-1-infekterade patienter till följd av att M184V/I-mutationen utvecklas med emtricitabin eller K65R-mutationen utvecklas med tenofovir. Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-mutationen var korsresistenta mot lamivudin, men behöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin. K65R-mutationen kan även selekteras av abakavir och didanosin, och resulterar i reducerad känslighet för dessa medel samt lamivudin, emtricitabin och tenofovir. Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen. Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 omvänt transkriptas selekterats av tenofovir vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för abakavir, emtricitabin, lamivudin och tenofovir.

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

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

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

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

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

Kliniska uppgifter

Behandling av hiv-1-infektion: I en öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) fick hiv-1-infekterade patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare emtricitabin, 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 baseline hade de randomiserade grupperna likartat medianvärde för plasma-hiv-1-RNA (5,02 respektive 5,00 log₁₀ kopior/ml) och CD4-tal (233 respektive 241 celler/mm³). Det primära slutgiltiga effektmåttet för denna studie var uppnående och bibehållande av bekräftade hiv-1-RNA-koncentrationer <400 kopior/ml över 48 veckor. Sekundära effektanalyser över 144 veckor inkluderade den andel av patienterna som hade hiv-1-RNA-koncentrationer <400 eller <50 kopior/ml, och skillnad i CD4-talet från baseline.

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

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

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

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

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

a: Van Elteren-test

I en randomiserad klinisk studie (M02-418) behandlades 190 vuxna som tidigare inte fått antiretroviral terapi en gång om dagen med emtricitabin och tenofoviridisoproxil i kombination med lopinavir/ritonavir en eller två gånger om dagen. I vecka 48 uppvisade 70 % respektive 64 % av patienterna hiv-1-RNA <50 kopior/ml efter behandlingarna med lopinavir/ritonavir en respektive två gånger om dagen. Den genomsnittliga skillnaden i CD4-tal från baseline var +185 celler/mm³ och +196 celler/mm³ 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 log₁₀-reduktion respektive 4 - 5 log₁₀-reduktion) (se avsnitt 4.4).

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

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

	Placebo (n = 1 248)	Emtricitabin/tenofoviridisoproxil (n = 1 251)
Ålder (år), medel (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Race, N (%)		
Svart/afrikansk amerikan	97 (8)	117 (9)
Vit	208 (17)	223 (18)
Blandad/övrigt	878 (70)	849 (68)
Asiatisk	65 (5)	62 (5)
Spanskättad/ latinoetnicitet, N (%)	906 (73)	900 (72)
Sexuella riskfaktorer vid screening		
Antal partner föregående 12 veckor, medel (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI föregående 12 veckor, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI med partner hiv+ (eller okänd status) föregående 6 månader, N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Deltog i transaktionssex senaste 6 månaderna, N (%)	510 (41)	517 (41)
Känd partner hiv+ senaste 6 månaderna, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfilisseroreaktivitet, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Serumherpes simplex virus 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	Emtricitabin/tenofoviridisoproxil	P-värde^{a,b}
mITT-analys			
Serokonverteringar/N	83 / 1 217	48 / 1 224	0,002
Relativ riskreducering (95 % CI) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
URAI inom 12 veckor före screening, mITT-analys			
Serokonverteringar/N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Relativ riskreducering (95 % CI) ^b	52 % (28 %, 68 %)		

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

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

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

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

^a Relativ riskreducering beräknad på incidens (efter baslinjen) av serokonvertering från den dubbelblinda behandlingsperioden t.o.m. 8-veckorsuppföljningsperioden. Endast prover från försökspersoner som randomiserats till emtricitabin/tenofoviridisoproxil utvärderades med avseende på detekterbara nivåer av TDF-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 person år. Egenskaperna vid baslinjen sammanfattas i tabell 8.

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

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

Förekomsten av hiv-serokonvertering visas i tabell 9. Andelen hiv-1-serokonvertering hos män var 0,24/100 person år av exponering för emtricitabin/tenofoviridisoproxil och andelen hiv-1-serokonvertering hos kvinnor var 0,95/100 person år 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
Serokonverteringar/N^a	52 / 1 578	17 / 1 579	13 / 1 576
Förekomst per 100 personår (95 % CI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relativ riskreducering (95 % CI)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

^a Relativ riskreducering beräknad för MITT-kohort baserat på incidens av (efter baslinjen) serokonvertering. Jämförelser för aktiva studiegrupper är gjorda jämfört med placebo.

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

Kvantifiering av studieläkemedel	Antal med tenofovir detekterat/Totala prover (%)		Riskuppskattning för hiv-1-skydd: Detektion jämfört med ej detektion av tenofovir	
	Fall	Kohort	Relativ riskreducering (95 % CI)	p-värde
FTC/TDF grupp ^a	3 / 12 (25 %)	375 / 465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
TDF grupp ^a	6 / 17 (35 %)	363 / 437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	<0,001
Följsamhet delstudie	Följsamhet delstudiedeltagare ^b		Relativ riskreducering (95 % CI)	p-värde
	Placebo	Tenofovirdisoproxil 245 mg + emtricitabin/tenofovirdisoproxil		
Serokonverteringar/ N ^b	14 / 404 (3,5 %)	0 / 745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	<0,001

^a "Fall" = hiv-serokonverterare; "Kohort" = 100 slumpmässigt valda försökspersoner från respektive grupp med tenofovirdisoproxil 245 mg och 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.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var <4 % och oberoende av koncentrationen i ett område mellan 0,02 och 200 µg/ml.

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

Metabolism

Emtricitabins metabolism är begränsad. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). *In vitro*-studier har visat att varken tenofovirdisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP450-enzymerna. Varken emtricitabin eller tenofovir hämmade läkemedelsmetabolismen *in vitro*, förmedlad av någon av de viktigaste humana CYP450-isoformer som är involverade i läkemedelsmetabolismen. Emtricitabin hämmade inte heller uridin-5'-difosfoglukuryltransferas, 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. Njureclearance har uppskattats till cirka 210 ml/min, vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar att aktiv tubulär sekretion är en viktig del i eliminationen av tenofovir. Efter oral administrering är halveringstiden för eliminationen av tenofovir cirka 12 - 18 timmar.

Äldre

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

Kön

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

Etnicitet

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

Pediatrisk population

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

Nedsatt njurfunktion

Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för emtricitabin och tenofovir efter samtidig administrering av de separata beredningarna eller som emtricitabin/tenofovirdisoproxil hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiska parametrar bestämdes huvudsakligen efter administrering

av engångsdoser emtricitabin 200 mg eller tenofoviridisoproxil 245 mg till icke-hiv-infekterade försökspersoner med olika grader av nedsatt njurfunktion. Graden av nedsatt njurfunktion definierades enligt baseline kreatininclearance (CrCl) (normal njurfunktion när CrCl >80 ml/min; lätt nedsatt njurfunktion med CrCl = 50-79 ml/min; måttligt nedsatt njurfunktion med CrCl = 30-49 ml/min och svårt nedsatt njurfunktion med CrCl = 10-29 ml/min).

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för emtricitabin (% CV) från 12 (25 %) 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 försökspersoner 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/tenofoviridisoproxil resultera i högre maximala plasmakoncentrationer och lägre C_{min}-nivåer än hos patienter med normal njurfunktion. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Hos försökspersoner med terminal njurinsufficiens (*End Stage Renal Disease, ESRD*) i behov av hemodialys ökade läkemedelsexponeringarna mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 72 timmar till 53 (19 %) 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 tenofoviridisoproxil i kombination med emtricitabin hos hiv-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion. En delgrupp med patienter med baseline kreatininclearance mellan 50 och 60 ml/min, som fick en dos om dagen, hade 2–4 gånger så hög exponering för tenofovir och försämrad njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Tenofoviridisoproxil: Gångse studier avseende tenofoviridisoproxilens 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 ≥ 5 -gångar exponeringen hos pediatrika eller vuxna patienter; toxisk påverkan på skelettet uppträdde hos juvenila infekterade apor vid mycket höga exponeringar efter subkutan administrering (≥ 40 -gångar exponeringen hos patienter). Fynden i studier på råttor och apor visade att det fanns en substansrelaterad minskning i tarmabsorption av fosfat med potentiell sekundär reduktion av BMD.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

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

Filmdragring:

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33746

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.9.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.09.2020