

**Emtenef 600 mg/200 mg/245 mg filmdragerade tabletter
31.7.2017, Version 01.3**

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Humant immunbristvirus (hiv) är ett virus som angriper immunsystemet och försvagar kroppens förmåga att bekämpa infektioner och sjukdomar. En person med hiv anses ha utvecklat förvärvat immunbristsyndrom (aids) när immunsystemet är så svagt att det inte längre kan försvara sig mot ett antal sjukdomar som det normalt skulle klara av.

Globalt levde ungefär 31 miljoner vuxna och 3 miljoner barn med hiv i slutet av 2011. Antalet infekterade människor varierar stort mellan olika världsregioner. Subsahariska Afrika är svårast drabbat.

Hivinfektion är fortfarande en livshotande sjukdom hos infekterade personer som inte får lämplig behandling. Antalet människor som dött av aidsrelaterade orsaker har minskat på grund av ökad tillgång till hivbehandlingar. De flesta som dör i aids är från subsahariska Afrika.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Enligt flera kliniska studier är trippelkombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat (inklusive behandlingsregim med enbart en tablett) som ges en gång dagligen effektiv vid upprätthållande av virus-suppression och i allmänhet väl-tolererad. Ytterligare data från några av dessa studier visar att behandlings-följsamheten låg på samma eller bättre nivå efter bytet till trippelkombinationen som tas en gång dagligen.

Således är behandlingsregimen med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat i en tablett som ges en gång dagligen en behändig regim för vuxna som tidigare fått behandling, och kan ge fördel över behandlingsregimer som är mer komplexa eller ges oftare och där behandlings-följsamheten är ett problem.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Detta läkemedel (som innehåller tre aktiva substanser, efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat) är en kombinationstablett med fast dos och anses inte vara lämplig för barn och ungdomar under 18 år för vilka dosen av de enskilda aktiva substanserna kan behöva justeras baserat på vikt eller ålder.

Kliniska studier med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat inkluderade inte tillräckligt med patienter som är 65 år eller äldre för att fastställa om äldre patienter svarar annorlunda än yngre

patienter. Det är mer sannolikt att äldre patienter har andra sjukdomar, inklusive lever- och njurproblem och tar andra läkemedel.

Kvinnor ska inte bli gravida under behandlingen med detta läkemedel eller under 12 veckor efter avslutad behandling. Medfödda missbildningar har observerats hos ofödda djur och hos barn till kvinnor som behandlats med efavirenz (en av de aktiva substanserna i detta läkemedel).

Hiv kan överföras från bröstmjölken till barnet under amning. Studier har visat att efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat utsöndras i modersmjölk. Det rekommenderas att mödrar med hivinfektion inte ska amma sina barn.

Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med hivläkemedel har ökad risk för allvarliga och eventuellt dödliga leverbiverkningar. Patienter som tidigare haft leverproblem har oftare problem med leverfunktionen under behandlingen mot hiv och ska övervakas under behandlingen med detta läkemedel. Detta läkemedel ska inte användas hos patienter med svåra leverproblem och rekommenderas inte för patienter med måttliga leverproblem.

Tenofoviridisoproxilfumarat i detta läkemedel elimineras från blodet via njurarna och mängden tenofovir ökar hos patienter med njurproblem. Detta läkemedel rekommenderas inte för patienter med måttlig eller svår njursjukdom, eftersom dosen av emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat i detta läkemedel behöver justeras hos dessa patienter, vilket inte kan göras med en kombinationstablett.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker:

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
<u>Psykiska symtom och symtom i nervsystemet</u>	Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz. Patienter som tidigare haft psykiska problem verkar ha större risk. Rapporterade biverkningar inkluderar svår depression, självmord, vanföreställningar och psykotiskt beteende.	<u>Psykiska symtom:</u> Patienter uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de får symtom såsom svår depression, psykos eller självmordstankar. Om läkaren tror att symtomen har samband med användningen av detta läkemedel, ska patienterna diskutera andra behandlingsalternativ med läkaren. <u>Symtom i nervsystemet</u> Biverkningar förekommer oftare när detta läkemedel tas med maten. Därför ska kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofovir tas på fastande mage, gärna vid sängdags.
<u>Hudutslag och allvarliga</u>	Lindriga till måttliga hudutslag	Om kombinationen av efavirenz,

<p><u>hudreaktioner</u></p>	<p>har rapporterats i kliniska studier med efavirenz. Hudutslaget försvinner vanligen när behandlingen fortsätts. Svåra hudutslag med blåsor eller sår har rapporterats hos < 1 % av vuxna som behandlats med efavirenz.</p> <p>Förekomsten av svåra hudutslag hos vuxna som behandlats med efavirenz var 0,1 %. Hos barn observerades hudutslag hos 58 av 182 barn (32 %) och svåra hudutslag hos 6 barn (3 %).</p>	<p>emtricitabin och tenofovir återinsätts hos en patient som avslutat behandlingen på grund av hudutslag, rekommenderas användning av lämpliga allergiläkemedel. Kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofovir rekommenderas inte för patienter som har haft en livshotande hudreaktion.</p>
<p><u>Leversjukdom</u> <u>(Mycket höga nivåer av leverenzymmer och svåra leverbiverkningar)</u></p>	<p>De flesta patienter med förändringar i leverfunktionen uppvisar inga symtom.</p> <p>Eftersom förändringar i leverfunktionen också kan vara ett tecken på hepatit, ska särskilt förhöjningar i leverenzymmer övervakas.</p> <p>Leversvikt kan förekomma hos patienter som inte tidigare har haft en leversjukdom eller andra kända riskfaktorer.</p>	<p>Patienter med en bakomliggande leversjukdom ska testas regelbundet för att hindra eventuell leverskada tills biverkningarna försvinner.</p> <p>Regelbunden kontroll av leverenzymmer hos patienter utan bakomliggande leversjukdomar eller andra riskfaktorer ska också övervägas.</p>
<p><u>Medfödda missbildningar i ryggmärgen och hjärnan</u> <u>(neuralrörsdefekter)</u></p>	<p>Defekter observerades hos 3 av 20 nyfödda apor som behandlats med efavirenz. Dessa defekter var onormal utveckling av hjärnan och skallbenen, avsaknad av ett öga eller båda ögonen, små ögon och gomspalt.</p> <p>Hos dräktiga råttor kan efavirenz orsaka tidig död av fostret genom att bryta ner embryot och helt absorbera produkterna av befruktningen.</p> <p>Sedan 31.1.2011 har</p>	<p>Folsyra som tas före befruktningen verkar minska risken för missbildningar i ryggmärgen och hjärnan hos befolkningen i allmänhet. För hivinfekterade kvinnor i fertil ålder rekommenderas lämpliga preventivmedel för att minska risken för oavsiktlig exponering under den första trimestern av graviditeten.</p> <p>Kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofovir ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den</p>

	<p>18 rapporter om defekter hos 735 människobarn som exponerats för efavirenz under den första trimestern av graviditeten mottagits via ett register över användning av antiretrovirala läkemedel under graviditeten. Dessa defekter var ett enskilt fall av ofullständig förslutning av ryggraden/ryggradskanalen och ett enskilt fall av ögonmissbildningar med svåra ansiktsspalter och missbildade extremiteter under utvecklingen.</p>	<p>potentiella risken för fostret, till exempel för gravida kvinnor som inte har andra behandlingsalternativ. Kvinnor i fertil ålder ska ta graviditetstest innan behandlingen med kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofovir påbörjas.</p> <p>Barriärmetoder för födelsekontroll ska alltid användas tillsammans med andra preventivmedel (t.ex. orala eller andra hormonella preventivmedel). Lämpliga preventivmedel ska användas i 12 veckor efter att behandlingen med kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofovir har avslutats.</p>
<p><u>Höga nivåer av efavirenz i blodet på grund av en genetisk egenskap (ändring i nivåer av efavirenz i blodet och genetisk polymorfism i CYP2B6)</u></p>	<p>Patienter med en viss genetisk egenskap (homozygot G516T genetisk variant av CYP2B6-isozymer) kan ha ökade nivåer av efavirenz i blodet.</p>	<p>Fördelningen av denna genetiska egenskap är sådan att ingen enskild variabel (t.ex. kön, etnisk grupp eller ålder) verkar förutspå risken. Det fanns inte heller något klart riskmönster hos patienter med samma genetiska egenskap.</p> <p>Produktresumén betonar särskilt risken förknippad med denna genetiska egenskap. Sambandet mellan denna genetiska egenskap och ökad förekomst och svårighetsgrad av biverkningar relaterade till efavirenz är okänt, men ett eventuellt orsakssamband kan inte uteslutas.</p> <p>Det rekommenderas starkt att personer med denna genetiska egenskap tar kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofovir på fastande mage (gärna vid sängdags), eftersom mat kan öka nivåerna av efavirenz i blodet.</p>

		Ökade nivåer av efavirenz kan leda till ökad förekomst av oönskade biverkningar.
<p><u>Leverproblem (försämring av hepatit) hos patienter med samtidig hiv-1- och hepatit B-infektion (HBV) som avslutar behandlingen med kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat</u></p> <p><u>(Försämring av hepatit efter behandling hos patienter med samtidig hiv-1 och hepatit B-infektion)</u></p>	<p>Två av de tre substanser som denna produkt består av (emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat) är både läkemedel mot hepatit B och läkemedel mot hiv. Det finns en risk att hepatit B-infektion försämras när behandling med ett antiviralt läkemedel avslutas.</p> <p>Om behandling med kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofovir avslutas hos patienter som även har en hepatit B-infektion, kan det leda till en försämring av leverproblem (försämring av hepatit).</p>	<p>Risken kan minimeras genom att inte avsluta behandlingen med efavirenz, emtricitabin och tenofovir utan att först tala med läkare, genom att byta till en annan behandling mot hepatit B-infektion och genom att övervaka patienten noggrant för att se om leverproblemen försämras när behandlingen avslutas.</p>
<p><u>Njurproblem</u></p> <p><u>(Njurtoxicitet)</u></p>	<p>Tenofoviridisoproxilfumaratet i detta läkemedel har förknippats med njurproblem, bland annat skador på cellerna i njurtubuli, njursvikt, njurinflammation, riklig urinering och ökade nivåer av kreatinin i blodet. Förekomsten av njurproblem är mycket låg: i kliniska studier med tenofoviridisoproxilfumarat var förekomsten av ökat kreatinin 0,2 % (1 av 500 patienter) och förekomsten av njursvikt 0,06 % (3 av 5 000 patienter).</p> <p>Risikfaktorer för njurproblem är framskriden hiv (lågt antal CD4-celler i början av behandlingen), låg vikt, hög ålder, njurproblem innan behandlingen påbörjades, användning av andra läkemedel</p>	<p>Genom att ta blodprov för att kontrollera njurfunktionen när behandlingen påbörjas och under behandling med kombinationen av efavirenz, emtricitabin och tenofovir, genom att undvika användning av andra läkemedel som kan skada njurarna, och genom att läkaren överväger att avsluta behandlingen vid behov.</p>

	<p>som är skadliga för njurarna, högt blodtryck, och samtidig hepatit C-infektion.</p>	
<p><u>Skelettproblem</u> <u>(Effekter på skelettet på grund av proximal renal tubulopati/minskad benmineraltäthet)</u></p>	<p>Skador på cellerna i njurtubuli förknippade med tenofovirdisoproxilfumaratet i detta läkemedel kan orsaka benvävsuppmjukning (med smärta i ben och ibland frakturer som följd).</p> <p>Förekomsten av benvävsuppmjukning är låg; i kliniska studier med tenofovirdisoproxilfumarat observerades inga biverkningar i form av benvävsuppmjukning (hos 1633 patienter som fick tenofovirdisoproxilfumarat).</p> <p>Även förtunning av ben (minskad benmineraltäthet) har observerats hos patienter som behandlats med tenofovirdisoproxilfumarat. Den kliniska betydelsen är okänd eftersom ingen ökning i antalet frakturer har observerats.</p>	<p>Genom medvetenhet om den eventuella risken för benproblem som beskrivs i produktresumén och bipacksedeln, och genom att kontrollera njurfunktionen när varje behandling påbörjas och under behandlingen.</p>
<p><u>Interaktion med läkemedlet mot hiv didanosin</u> <u>(Interaktion med didanosin)</u></p>	<p>Om tenofovirdisoproxilfumaratet i detta läkemedel och didanosin tas tillsammans kan nivåerna av didanosin i blodet öka, vilket kan öka risken för biverkningar förknippade med didanosin.</p> <p>Eftersom didanosin inte längre rekommenderas för behandling är det mycket osannolikt att dessa två läkemedel tas tillsammans.</p>	<p>Genom att undvika att använda didanosin med detta läkemedel.</p>
<p><u>Bukspottkörtelproblem</u> <u>(inflammation i bukspottkörteln)</u></p>	<p>Tenofovirdisoproxilfumaratet i detta läkemedel har förknippats med biverkning i form av inflammation i bukspottkörteln.</p>	<p>Genom medvetenhet om den eventuella risken för inflammation i bukspottkörteln som beskrivs i produktresumén och bipacksedeln,</p>

<u>(pankreatit)</u>	Risken för inflammation i bukspottkörteln är låg: i kliniska studier med tenofovirdisoproxilfumarat var förekomsten av inflammation i bukspottkörteln 0,2 % (1 av 500 patienter).	och genom att läkaren överväger att avsluta behandlingen vid behov.
----------------------------	---	---

Viktiga eventuella risker:

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
<u>Brist på effekt</u> <u>(brist på effekt)</u>	Eftersom mat ökar nivåerna av tenofovirdisoproxilfumarat i blodet finns det en risk att nivåer av tenofovirdisoproxilfumarat minskar om detta läkemedel tas på fastande mage så som rekommenderas.
<u>Överdoser</u>	En överdosering av detta läkemedel kan förekomma om en patient tar eller en läkare i misstag förskriver mer än en daglig dos av detta läkemedel. En överdosering kan också förekomma om en patient tar eller en läkare förskriver detta läkemedel tillsammans med andra läkemedel mot hiv som innehåller en eller flera av de aktiva substanserna i detta läkemedel. Produktresumén och bipacksedeln innehåller tydliga varningar om att detta läkemedel inte ska tas tillsammans med andra läkemedel som innehåller samma aktiva substanser.
<u>Njurstenar (urolitiasis/ nefrolitiasis)</u>	Allvarliga och icke-allvarliga biverkningar i form av stenar har rapporterats hos patienter som behandlats med efavirenz som detta läkemedel innehåller. Majoriteten av rapporterna gällde patienter som tidigare haft njurstenar och/eller samtidigt exponerats för andra läkemedel förknippade med risk för stenbildning. I litteraturen har några fall av njurstenar förknippats med läkemedel som innehåller efavirenz. Det förekom inga rapporter om dödlig utgång. Njurstensfall hos hivpatienter som använt efavirenz har rapporterats under övervakningen efter att läkemedlet godkännts för försäljning. Eftersom dessa

	biverkningar rapporterades frivilligt under klinisk praktik kan bedömningar av förekomsten inte göras på basis av rapporter som gjorts efter godkännandet för försäljning.
<u>Cancer</u> <u>(maligna neoplasmer)</u>	Den eventuella risken för biverkningar i form av cancer hos människor orsakade av läkemedel innehållande efavirenz verkar inte öka mätbart jämfört med andra hivläkemedel. Ingen evidens för ökad risk för cancer hos patienter som använder dessa läkemedel har fastställts.

Återstående information

Risk	Vad är känt
<u>Säkerhet hos barn (inklusive långtidssäkerhet)</u>	Detta läkemedel (som innehåller tre aktiva substanser, efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat) är en kombinationstablett med fast dos och anses inte vara lämplig för barn och ungdomar under 18 år för vilka dosen av de enskilda aktiva substanserna kan behöva justeras baserat på vikt eller ålder.
<u>Säkerhet hos äldre patienter</u>	Kliniska studier med efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat inkluderade inte tillräckligt med patienter som är 65 år eller äldre för att fastställa om äldre patienter svarar annorlunda än yngre patienter. Det är mer sannolikt att äldre patienter har andra sjukdomar, inklusive lever- och njurproblem och tar andra läkemedel.
<u>Säkerhet under graviditet</u>	Kvinnor ska inte bli gravida under behandlingen med detta läkemedel eller under 12 veckor efter avslutad behandling. Medfödda missbildningar har observerats hos ofödda djur och barn till kvinnor som behandlats med efavirenz (en av de aktiva substanserna i detta läkemedel).
<u>Säkerhet under amning</u> <u>(säkerhet under amning)</u>	Hiv kan överföras från bröstmjölken till barnet under amning. Studier har visat att efavirenz, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat utsöndras i modersmjölk. Det rekommenderas att mödrar med hivinfektion inte ska amma sina barn.
<u>Säkerhet hos patienter med leverproblem</u> <u>(säkerhet hos patienter med nedsatt leverfunktion)</u>	Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med hivläkemedel har ökad risk för allvarliga och eventuellt dödliga leverbiverkningar. Patienter som tidigare haft leverproblem har oftare problem med leverfunktionen under hivbehandlingen och ska

Risk	Vad är känt
	övervakas under behandlingen med detta läkemedel. Detta läkemedel ska inte användas hos patienter med svåra leverproblem och rekommenderas inte för patienter med måttliga leverproblem.
<p><u>Säkerhet hos patienter med njurproblem</u> <u>(Säkerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion)</u></p>	Tenofovirdisoproxilfumarat i detta läkemedel elimineras från blodet via njurarna och mängden tenofovir ökar hos patienter med njurproblem. Detta läkemedel rekommenderas inte för patienter med måttlig eller svår njursjukdom, eftersom dosen av emtricitabin och tenofovirdisoproxilfumarat i detta läkemedel behöver justeras hos dessa patienter, vilket inte kan göras med en kombinationstablett.

i) VI.2.5 **Sammanfattning av ytterligare riskminimeringsåtgärder**

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Läkemedlets produktresumé och bipacksedel överensstämmer alltid med produktresumén och bipacksedeln för originalläkemedlet.

Läkemedlet har speciella villkor och begränsningar gällande dess säkra och effektiva användning (ytterligare riskminimeringsåtgärder). Hur dessa implementeras i varje land beror på avtalet mellan tillverkaren och de nationella myndigheterna.

Dessa ytterligare riskminimeringsåtgärder gäller den följande risken:

Säkerhetsfråga: <u>Njurproblem</u>
<p><u>Riskminimeringsåtgärder:</u></p> <p>Information till läkare</p>
<p><u>Syfte och motivering:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Att hjälpa läkare som behandlar patienter med hiv förstå risken för njurproblem som tenofovirdisoproxilfumeratkomponenten i detta läkemedel medför och lämpliga patientåtgärder för att minimera förekomsten och svårighetsgraden av denna risk.
<p><u>Huvudsakliga riskminimeringsåtgärder:</u></p> <p>Informationsprogram som ges till förskrivande läkare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Hiv och njurarna" informationsprogram • Informationsbroschyr om hiv och njurarna (inklusive anvisning för att följa upp njurfunktionen)

VI.2.6 **Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning**

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.