

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiiniä (emtricitabinum) ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (tenofovirum disoproxilum) (joka vastaa 300,7 mg tenofoviiridisoproksiilisuksinaattia tai 136 mg tenofoviiriä).

Apuaine(et), joidenvaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 80 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden mitat ovat 20 mm x 10 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset: Yksi tabletti kerran päivässä.

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

Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -annos jää ottamatta eikä sen normaalista ottamisajankohdasta ole kulunut yli 12 tuntia, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletti on otettava mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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 Krka d.d. -valmisteen ottamisesta oksennetaan, tulee ottaa toinen tabletti. Jos yli 1 tunnin kuluttua Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ottamisesta oksennetaan, toista annosta ei pidä ottaa.

Erityisryhmät

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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
Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50-80 ml/min)	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat emtricitabiini-tenofoviiridisoproksiiliannoksen ottamista kerran päivässä (ks. kohta 4.4).
Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 30–49 ml/min)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -annoksen ottamista 48 tunnin välein suositellaan perustuen emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kerta-annosten farmakokineettisten tietojen mallinnukseen 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 Krka d.d. -valmisteen käyttöä ei suositella, koska yhdistelmätablettien käytön yhteydessä annosta ei voida pienentää oikein.

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

Pediatriset potilaat: Emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.2).

Antotapa

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Potilaat, joiden HIV-1:een liittyy mutaatio

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

Potilaat, joilla on hepatiitti B- tai C-infektio

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla kroonista hepatiitti B- tai C-infektiota sairastavilla HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla. Lääkäreiden tulee perehtyä ajan tasalla oleviin HIV:n hoito-ohjeisiin saadakseen tietoa samanaikaista hepatiitti B (HBV) tai hepatiitti C (HCV) -virusinfektiota sairastavien potilaiden HIV-infektion hoidosta.

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

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

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

Maksasairaus

Emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksahäiriöitä. Tenofoviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta eikä annosmuutoksia ole tarvinnut tehdä. Emtricitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Perustuen emtricitabiinin vähäiseen maksametaboliaan ja sen poistumiseen munuaisten kautta on epätodennäköistä, että Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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

Emtricitabiini ja tenofoviiri erittyvät pääasiassa munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksen että aktiivisen tubulaarisen erityksen avulla. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentyntä 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen käytön aloittamista HIV-1-infektion hoitoon. Henkilöillä, joilla ei ole heikentyneen munuaissairauden riskitekijöitä, suositellaan että munuaisten toimintaa (kreatiniinin poistumaa ja seerumin fosfaattia) seurataan 2–4 viikon käytön jälkeen, 3 kuukauden käytön jälkeen ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein.

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

Ks. myös alla kohta Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto.

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

Emtricitabiini-tenofoviiridisoproksiilihoidon 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 emtricitabiinin 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta annetaan potilaille, joiden kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin. Lisäksi kliinistä hoitovastetta on seurattava tarkoin Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta saavilla potilailla, joiden annosväliä on pidennetty. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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 yhdistelmätabletilta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Luustoon liittyvät vaikutukset

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

Kliinisessä kontrolloidussa tutkimuksessa, joka kesti 144 viikkoa, verrattiin tenofoviiridisoproksiilia ja stavudiinia lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistettynä potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä. Tulokset osoittivat lonkassa ja selkärangassa pientä luutiheyden alenemista kummassakin hoitoryhmässä. Selkärangan luutiheyden aleneminen ja muutokset luun biomerkkiaineissa lähtötasoon verrattuna olivat merkittävästi suuremmat 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.

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* –altistuksen jälkeen

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

Opportunisti-infektiot

Koska Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta tai jotakin muuta antiretroviraalista hoitoa saavilla HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla saattaa ilmaantua opportunisti-infektioita ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita, tarkka kliininen seuranta HIV:iin liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden toimesta on aiheellinen.

Osteonekroosi

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta ja nefrotoksisia lääkeaineita.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa suuri annos tai useita ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet) HIV-1-infektiopotilailla, jotka saavat tenofoviirisoprosiilihoitoa ja joilla on on heikentynen munuaisten toiminnan riskitekijä. Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, munuaisten toimintaa tulee seurata riittävästi.

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

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

Käyttö ledipasviirin ja sofosbuviriin kanssa

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

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

Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto:

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

Kolmen nukleosidin yhdistelmähoito

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

Iäkkäät

Emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla. Yli 65-vuotiailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta iäkkäille.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää laktoosimonohydraattia. Siitä syystä harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasin puutosta (*Lapp lactase deficiency*) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

Didanosiiini: Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja taulukko 2).

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

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

Muita yhteisvaikutuksia

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

Taulukko 2: Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän tai sen 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)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Retroviruslääkkeet		
Proteasasin 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/Emtrisit abiini	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/Emtrisita biini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
NRTI-lääkkeet		
Didanosiini/	Tenofoviiridisoproksiilin ja	Emtricitabine/Tenofovir

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Tenofoviiridisoproksiili	<p>didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.</p> <p>Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloidun (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.</p>	<p>disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).</p>
Didanosiini/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili	<p>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</p>	Lamivudiinia ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi/tenofoviiridisoproksiili	<p>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</p>	Efavirentsin 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)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
INFEKTIOLÄÄKKEET		
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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (↑ 34–↑ 49) Atatsanaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % (↑ 45–↑ 84) Ritonaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % (↑ 27–↑ 64) Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % (↑ 37–↑ 58) C _{min} : ↑ 47 % (↑ 38–↑ 57)	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuvirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuvirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviri (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	Ledipasviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuviri: AUC: ↓ 27 % (↓ 35–↓ 18) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 48–↓ 25) GS-331007 ² :	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuvirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
	<p>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>Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % (↑ 42–↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54–↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49–↑ 70)</p>	<p>haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 kerran päivässä)	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41–↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41–↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43–↑ 24)</p> <p>Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % (↑ 77–↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56–↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137–↑ 197)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg / 400 mg kerran päivässä)	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/ tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuviri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 31–↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (↑ 74–↑ 110)	tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviri (400 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: 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	Famsikloviirin 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)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
	Emtrisitabiini: AUC: ↓ 7 % (↓ 13–↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20–↑ 1) C _{min} : NC	
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) C _{min} : NC Etinyyliestradioli: AUC: ↓ 4 % (↓ 9–↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13–↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9–↑ 6)	Norgestimaatin/etinyyli estradiolin annosta ei tarvitse muuttaa.
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 sofosbuviriin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

² Sofosbuviriin tärkein verenkierrassa 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

Imetys

Emtricitabiiniin ja tenofoviiriin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja emtricitabiiniin ja tenofoviiriin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit missään olosuhteissa imetä lapsiaan HIV:n lapsen tarttumisen välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Tietoja emtricitabiiniin ja tenofoviiridisoproksiiliin yhdistelmän vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu emtricitabiiniin tai tenofoviiridisoproksiiliin 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 huumausta on raportoitu sekä emtricitabiini- että tenofoviiridisoproksiili-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset, joiden ainakin mahdollisesti oletetaan liittyvän emtricitabiiniin ja tenofoviiridisoproksiili 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 emtricitabiiniin ja tenofoviiridisoproksiili liitettyistä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Emtricitabiini	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:		maitohappoasidoosi
<i>Psykykkiset häiriöt:</i>		

Yleiset:	unettomuus, epänormaalit unet	
<i>Hermosto:</i>		
Hyvin yleiset:	päänsärky	huimaus
Yleiset:	huimaus	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>		
Hyvin yleiset:	ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	kohonnut amylaasi, mukaan lukien haiman amylaasi, kohonnut seerumin lipaasi, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:		haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>		
Yleiset:	seerumin ASAT-arvojen suurentuminen ja/tai seerumin ALAT-arvojen suurentuminen, hyperbilirubinemia	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:		maksasteatoosi 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 kreatiinikinaasi	
Melko harvinaiset:		rabdomyolyyssi 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 Pediatriisilla potilailla, joille annettiin emtrisitabiinia, esiintyi yleisesti anemiaa 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 pediatriisille 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. voi aiheuttaa munuaisvaurioita, munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4). Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviiridisoproksiilin lopettamisen jälkeen. Joillakin HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla kreatiniinin poistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasolla munuaisten riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi puutteellisesti korjautuvan munuaisten toiminnan riski tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

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

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentyä 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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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: Emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin haittavaikutusprofiili tutkimuksessa GS-01-934 rajallisella määrällä HIV-infektiopotilaita, joilla oli samanaikaisesti HBV-infektio (n=13) tai HCV-infektio (n=26), oli samankaltainen kuin HIV-potilailla ilman ko-infektiota. Tässä potilasryhmässä kuitenkin odotetusti esiintyi kohonneita ASAT- ja ALAT-arvoja useammin kuin HIV-potilailla yleensä.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

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 adenosiinimonofosfaatin 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, suoritettua avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) tehtiin genotyypin määrittäminen plasman HIV-1-isolaateille kaikilta potilailta, joilla oli vahvistettu HIV RNA > 400 kopiota/ml viikoilla 48, 96 tai 144, tai tutkimuslääkkeen ennenaikaisella lopettamishetkellä. Tilanne viikolla 144:

- M184V/I-mutaatio ilmaantui 2:een 19:sta (10,5 %) isolaatista, jotka analysoitiin potilaista emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili/efavirentsiyryhmässä, ja 10:een 29:stä (34,5 %) isolaateista,

jotka analysoitiin lamivudiini/tsidovudiini/efavirentsiryhmästä (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.
- Genotyyppistä resistenssiä efavirentsille, pääasiassa K103N-mutaatiota, ilmaantui virukseen 13:lla 19:sta (68 %) potilaasta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili/efavirentsiryhmässä ja 21:llä 29:stä (72 %) potilaasta vertailuryhmässä.

Kliiniset tiedot

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 efavirentsiä (n=255) tai kiinteän yhdistelmän lamivudiinia ja tsidovudiinia kahdesti päivässä ja efavirentsiä kerran päivässä annettuna (n=254). Potilaille emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliryhmässä annettiin emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä 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 tehokkuusanalyseissa tutkittiin niiden potilaiden osuus, joiden HIV-1 RNA-pitoisuus oli < 400 tai < 50 kopiota/ml, sekä CD4-solumäärän muutosta lähtötasosta.

48-viikon ensisijaisen päätetapahtuman tulokset osoittivat emtrisitabiinin, tenofoviiridisoproksiilin ja efavirentsin yhdistelmän olevan antiviraaliselta teholtaan 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+ tenofoviiridisoproksiili+ efavirentsi*	Lamivudiini+ tsidovudiini+ efavirentsi
HIV-1 RNA < 400 kopiota/ ml (TLOVR)	84 % (206:lla 244:stä)	73 % (177:llä 243:sta)	71 % (161:llä 227:stä)	58 % (133:lla 229:stä)
p-arvo	0,002**		0,004**	
%-ero (95 %CI)	11 % (4 %-19 %)		13 % (4 %-22 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml (TLOVR)	80 % (194:llä 244:stä)	70 % (171:llä 243:sta)	64 % (146:lla 227:stä)	56 % (130:llä 231:stä)
p-arvo	0,021**		0,082**	
%-ero (95 %CI)	9 % (2 %-17 %)		8 % (-1 %-17 %)	
CD4-solumäärän muutoksen keskiarvo lähtötasosta (solua/mm 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 emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiiliä 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 lääkeaineilla hoitamaton aikuista hoidettiin kerran päivässä emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla yhdessä kerran tai kahdesti päivässä annostellun lopinaviirin/ritonaviirin kanssa. Viikolla 48 HIV-1 RNA oli < 50 kopiota/ml 70 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lopinaviiria ja ritonaviiria kerran päivässä ja 64 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lopinaviiria ja ritonaviiria kahdesti päivässä. CD4-solumäärien muutosten keskiarvot lähtötasosta olivat vastaavasti +185 solua/mm³ ja +196 solua/mm³. Rajallisten kliinisten kokemusten perusteella potilailla, joilla on samanaikainen HIV- ja HBV-infektio, näyttää emtrisitabiini tai tenofoviiridisoproksiili HIV-infektion antiretroviraalisen yhdistelmähoidon puitteissa käytettynä vaikuttavan HBV DNA:han laskevasti (3 log₁₀:n lasku tai 4-5 log₁₀:n lasku vastaavasti) (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän HIV-1-infektion hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Bioekvivalenssi yhden emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia sisältävän kalvopäällysteisen tabletin sekä yhden emtrisitabiini 200 mg kovan kapselin ja yhden tenofoviiridisoproksiili 245 mg kalvopäällysteisen tabletin välillä on varmistettu kerta-annoksen jälkeen paastonneilla terveillä henkilöillä. Kun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä annostellaan suun kautta terveille henkilöille, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili imeytyvät nopeasti ja tenofoviiridisoproksiili muuntuu tenofoviiriksi. Paaston jälkeen emtrisitabiinin ja tenofoviirin huippupitoisuudet seerumissa todetaan 0,5-3 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Ruoan kanssa annostellun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän jälkeen tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin noin kolme varttia myöhemmin ja tenofoviirin AUC nousi noin 35 % ja C_{max} noin 15 % runsasrasvaisen tai kevyen aterian jälkeen verrattuna paaston jälkeiseen tilanteeseen. Tenofoviirin imeytymisen optimoimiseksi on suositeltavaa, että Emtricitabine/Tenofvir disoproxil Krka d.d. otetaan mieluiten ruoan kanssa.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Tenofoviiri erittyy pääasiassa munuaisten kautta sekä suodattamalla että aktiivisen tubulaarisen kuljetusmekanismin kautta. Noin 70-80 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan suonensisäisen annostelun jälkeen. Tenofoviirin laskennallinen puhdistuma oli keskimäärin noin 307 ml/min. Munuaispuhdistuma on noin 210 ml/min, mikä ylittää glomerulussuodossuuden. Tämän mukaan aktiivinen tubulaarinen erityös 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 farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

Pediatriset potilaat

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

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

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

Heikentynyt maksan toiminta

Emtrisitabiinin jatenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tutkimuksilla, 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 tutkimuksille, 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ -keskiarvot (variaatiokerroin %) olivat vastaavasti 223 (34,8 %) ng/ml ja 2 050 (50,8 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ normaaleilla henkilöillä ja 289 (46,0 %) ng/ml ja 2 310 (43,5 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tutkimuksilla, joilla oli kohtalainen maksan toiminnan heikentyminen ja 305 (24,8 %) ng/ml ja 2 740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tutkimuksilla, 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 parittelun, hedelmällisyyden, tiineyden tai sikiömuuttuihin. Tenofoviiridisoproksiili kuitenkin vähensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri- ja postnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle myrkyllisillä annoksilla.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä: Näiden kahden aineosan yhdistelmällä tehdyissä, enintään kuukauden kestäneissä geenitoksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa

toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei todettu toksikologisten vaikutusten pahenemista verrattuna aineosilla erikseen tehtyihin tutkimuksiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Esigelatinoitu tärkkelys
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumstearyylifumaraatti
Steariinihappo

Tabletin päällys:

Hypromelloosi 5 cP
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Kesto aika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 1 kuukausi.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa, herkkä kosteudelle ja valolle.

HDPE-purkki

Säilytä alle 30°C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna, herkkä kosteudelle ja valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaukset

OPA/Alu/PE+DES/-alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 28 ja 84 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropeeninen suljin ja siinä silikageelikuivausainesäiliö.

Pakkauskoot: 30 kalvopäällysteistä tablettia (1 x 30) ja 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 x 30).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Läpipainopakkaukset

28 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1182/001

84 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1182/003

Purkki

30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1182/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 huhtikuu 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN
(VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germany

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).>

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille lääkäreille, joiden odotetaan määräävän/käyttävän Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta saavat lääkärin koulutuspaketin, joka sisältää valmisteyhteenvedon ja asianmukaisen koulutuslehtisen, kuten alla on kuvattu:

- HIV-potilaiden munuaisia koskeva koulutuslehtinen

HIV-potilaiden munuaisia koskeva koulutuslehtinen:

HIV-potilaiden munuaisia koskeva koulutuslehtisen pitää sisältää seuraavat tärkeimmät viestit:

- Että HIV-infektioituneilla potilailla on olemassa munuaistaudin lisääntynyt riski, joka liittyy tenofoviiridisoproksiilia sisältäviin tuotteisiin, kuten Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Että Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta pitää käyttää potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, vain jos mahdollisia hyötyjä pidetään mahdollisia riskejä suurempina
- Että Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen käyttöä tulee välttää potilailla, joilla samanaikaisesti on käytössä nefrotoksisia lääkevalmisteita tai potilailla, joilla ko. lääkevalmisteita on käytetty äskettäin. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkasti suositellun aikataulun mukaisesti, jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta käytetään nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa
- Että potilaiden munuaisten toiminta lähtötilanteessa on arvioitava ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -hoidon aloittamista
- Munuaisten toiminnan säännöllisen seuraamisen tärkeys Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -hoidon aikana
- Munuaisten toiminnan seuraamisen suositeltu aikataulu, ottaen huomioon munuaisten toiminnan mahdolliset muut riskitekijät
- Kreatiniinin poistuma -laskutikun käyttöä koskevat ohjeet.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN JA PURKIN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiiniä ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (joka vastaa 300,7 mg:aa tenofoviiridisoproksiilisuksinaattia tai 136 mg:aa tenofoviiriä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

läpipainopakkaus:

28 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

purkki:

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 (3 purkkia, joissa on kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Purkki

Kestoaika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 1 kuukausi.

Avaamisen päivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET**läpipainopakkaus:**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

purkki:

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**läpipainopakkaus:**

28 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1182/001

84 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1182/003

purkki:

30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1182/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Pakkauksessa on 2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:

SN:

NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (OPA/Alu/PE+DES–Alu-FOLIO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiiniä ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (joka vastaa 300,7 mg:aa tenofoviiridisoproksiilisuksinaattia tai 136 mg:aa tenofoviiriä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Kestoaika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 1 kuukausi.

Avaamisen päivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a
3. Miten Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. on ja mihin sitä käytetään

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, *emtrisitabiiniä* ja *tenofoviiridisoproksiilia*. Kummatkin vaikuttavat aineet ovat HIV-infektion hoitoon käytettäviä *antiretroviraalisia* lääkkeitä. Emtrisitabiini on *nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä* ja tenofoviiri on *nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä*. Kummastakin käytetään yleisesti nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä-nimitystä ja niiden vaikutus perustuu viruksen lisääntymiselle tärkeän entsyymien (käänteiskopioijan) normaalin toiminnan estoon.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a käytetään ihmisen immuunikatovirusinfektion 1 (HIV-1) hoitoon** aikuisilla ja yli 18-vuotiailla.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a tulee aina käyttää yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a voidaan antaa samalla annostuksella erikseen annettavan emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin sijasta.

HIV-positiiviset ihmiset voivat edelleen tartuttaa HIV:n muihin käyttäessään tätä lääkettä, vaikka tehokas retroviruslääkitys pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a käyttäessäsi voit edelleen saada tulehduksia ja muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a

Älä ota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a, jos olet allerginen emtrisitabiinille, tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilisinaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

→ **Jos tämä koskee sinua, kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

Varoitukset ja varotoimenpiteet

Kun otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a HIV-infektion hoitoon:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.lla saattaa olla vaikutus munuaisiisi.** Ennen hoitoa ja hoidon aikana lääkäri saattaa määrätä verikokeita mitataksesi munuaistesi toiminnan. Kerro lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut munuaissairaus tai kokeet ovat osoittaneet munuaisten toimintahäiriöitä. Jos sinulla on ongelmia munuaisten kanssa, lääkäri saattaa neuvoa sinua lopettamaan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n ottamisen, tai jos sinulla jo HIV-infektio, ottamaan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a harvemmin. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a ei suositella, jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai käyt dialyysissä.

Luustoon liittyviä häiriöitä (johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

- **Keskustele lääkärin kanssa jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien maksatulehdus (hepatiitti).** Antiretroviraalista hoitoa saavilla HIV-infektiopotilailla, joilla on myös maksasairaus (mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai C-infektio), vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi. Jos sinulla on hepatiitti B tai C, lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan sinulle parhaiten sopivan hoidon.
- **Selvitä, onko sinulla hepatiitti B -virus (HBV),** ennen kuin alat käyttää Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a. Jos sinulla on HBV, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n ottamisen lopettamisen jälkeen on olemassa vakava maksan toimintahäiriöiden riski riippumatta siitä, onko sinulla myös HIV. On tärkeää, ettet lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n ottamista keskustelematta lääkärin kanssa: ks. kohta *Älä lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n ottamista*.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos olet yli 65-vuotias.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on laktoosi-intoleranssi** (ks. alempana tiedot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n sisältämästä laktoosista).

Lapset ja nuoret

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Älä käytä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a, jos ennestään käytät muita lääkkeitä, jotka sisältävät Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n aineosia (emtricitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia), tai muita viruslääkkeitä, jotka sisältävät tenofoviirialafenamidia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n ottaminen muiden lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vahingoittaa munuaisia: on erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos otat jotain näistä lääkkeistä, joihin kuuluvat

- aminoglykosidit (bakteeri-infektioon)
- amfoterisiini B (sieni-infektioon)
- foskarnaatti (virusinfektioon)
- gansikloviiri (virusinfektioon)
- pentamidiini (infektioihin)

- vankomysiini (bakteeri-infektioon)
- interleukiini-2 (syövän hoitoon)
- sidofoviiri (virusinfektioon)
- ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua).

Jos otat HIV:n hoitoon proteaasineestäjiin kuuluvaa viruslääkettä, lääkäri voi määrätä verikokeita munuaisten toiminnan tarkkailemiseksi huolellisesti.

On myös tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät ledipasviiriä ja sofosbuviriä hepatiitti C -infektion hoitoon.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n ottaminen muiden didanosiinia sisältävien lääkkeiden kanssa (HIV-infektion hoitoon): Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n otto muiden didanosiinia sisältävien viruslääkkeiden kanssa voi nostaa didanosiinin pitoisuuksia veressäsi ja pienentää CD4-solumäärää. Harvoin on raportoitu haimatulehduksia ja joskus kuolemaan johtavaa maitohappoasidoosia (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä), kun potilaat ovat ottaneet tenofoviiridisoproksiilia ja didanosiinia samanaikaisesti. Lääkäri tulee harkitsemaan tarkoin, hoitaako sinua tenofoviirin ja didanosiinin yhdistelmällä.

→ **Kerro lääkärille,** jos käytät näitä lääkkeitä. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ruuan ja juoman kanssa

- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tulisi ottaa yhdessä ruuan kanssa aina kun mahdollista.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Vaikka Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n käytöstä raskaana olevilla naisilla on rajallisesti kliinistä tietoa, sitä ei yleensä käytetä, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.
- Mikäli on mahdollista, että tulet raskaaksi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -hoidon aikana, sinun on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisykeinoja.
- Jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -hoidon hyödyistä ja riskeistä sinulle ja lapsellesi.

Jos olet ottanut Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

- **Älä imetä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -hoidon aikana,** sillä tämän lääkkeen vaikuttavat aineet erittyvät äidinmaitoon.
- Jos sinulla on HIV-infektio, on suositeltavaa olla imettämättä, ettei virus tartu lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. voi aiheuttaa huimausta. Jos sinua huimaa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -hoidon aikana, **älä aja** äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a otetaan

- **Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.** Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositeltu annos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a on:

- **Aikuiset:** yksi tabletti päivässä ruuan kanssa. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tulisi ottaa yhdessä ruuan kanssa aina kun mahdollista.

Jos sinulla on nielemisvaikeuksia, muserra tabletti lusikan kärjellä ja sekoita se noin 100 ml:aan (puoli lasia) vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua liukenemisen edistämiseksi. Juo seos välittömästi.

- **Ota aina lääkärin määräämä annos** varmistaaksesi, että lääkahoitosi on tehokasta ja vähentääksesi vastustuskyvyn kehittymistä hoidolle. Älä muuta annostasi, ellei lääkäri neuvo sinua niin tekemään.
- Lääkäri määrää Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Katso näiden muiden retroviruslääkkeiden pakkausselosteista, miten niitä käytetään.

Kysy lääkäriltä, jos sinulla on kysyttävää HIV-tartunnan ehkäisemisestä tai HIV:n muihin ihmisiin tartuttamisen estämisestä.

Jos otat enemmän Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen, ota yhteys lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan. Pidä tablettipurkki mukanasasi, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.a

On tärkeää, ettei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -annoksia jää ottamatta.

- **Jos huomaat unohtaneesi 12 tunnin kuluessa** tavallisesta lääkkeenottoajasta, ota tabletti mieluiten ruuan kanssa niin pian kuin mahdollista. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **Jos huomaat unohtaneesi 12 tunnin tai pidemmän ajan kuluttua tavallisesta lääkkeenottoajasta,** älä ota unohtunutta annosta. Odota ja ota seuraava annos mieluiten ruuan kanssa tavalliseen aikaan.

Jos oksennat alle 1 tunnin kuluessa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n ottamisen jälkeen, ota toinen tabletti. Sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin 1 tunnin kuluttua Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n ottamisesta.

Jos lopetat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n oton

- Tablettien käytön lopettaminen saattaa heikentää lääkärin suositteleman HIV-hoidon tehoa.

→ **Älä lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n ottamista keskustelematta lääkärin kanssa.**

- **Jos sinulla on hepatiitti B -infektio**, on erityisen tärkeää, ettet lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidon lopettamista ei suositella joillakin potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä se voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä voi olla hengenvaarallista.

→ **Kerro lääkärille välittömästi** uusista tai epätavallisista oireista, joita toteat hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, jotka normaalisti yhdistäisit hepatiitti B -infektioon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset:

- **Maitohappoasidoosi** (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä) on harvinainen mutta mahdollisesti hengenvaarallinen haittavaikutus. Maitohappoasidoosia esiintyy enemmän naisilla, etenkin ylipainoisilla naisilla, ja henkilöillä, joilla on maksasairaus. Seuraavat voivat olla maitohappoasidoosin merkkejä:
 - syvä, nopea hengitys
 - uneliaisuus
 - pahoinvointi, oksentelu
 - vatsakipu.

→ **Jos epäilet, että sinulla on maitohappoasidoosi, hakeudu välittömästi hoitoon.**

- **Kaikki tulehdusten ja infektioiden merkit.** Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aiemmin todettu opportunistisia infektioita (heikkoon immuunijärjestelmään liittyviä infektioita), aiempien infektioiden tulehdusten merkkejä ja oireita voi ilmetä pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy paremmin taistelemaan infektioita vastaan, joita on voinut olla ilman näkyviä oireita.
- **Autoimmuunisairauksia**, joissa immuunijärjestelmä hyökkää terveitä kudoksia vastaan, saattaa myös ilmetä, kun aloitat lääkkeiden käytön HIV-infektion hoitoon. Autoimmuunisairauksia saattaa ilmetä useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta. Tarkkaile kaikkia infektio-oireita ja muita oireita, joita ovat esimerkiksi:
 - lihasheikkous
 - käsistä ja jaloista alkava ja vartaloa kohti etenevä heikkous
 - sydämentykytys, vapina tai hyperaktiivisuus.

→ **Jos havaitset näitä tai muita tulehdus- tai infektio-oireita, hakeudu välittömästi hoitoon.**

Mahdolliset haittavaikutukset:

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

- ripuli, oksentelu, pahoinvointi
- huimaus, päänsärky
- ihottuma
- heikkouden tunne.

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren fosfaattipitoisuuden alenemista
- kohonnut kreatiinikinaasi.

Yleiset hättäväikutukset

(voi esiintyä korkeintaan yhdellä kymmenestä)

- kipu, vatsakipu
- univaikeudet, epänormaalit unet
- ruoansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen, vatsan turvotus, ilmavaivat
- ihottumat (mukaan lukien punaiset pilkut tai läiskät, joihin joskus liittyy rakkuloita ja ihon turvotusta), jotka saattavat olla allergisia reaktioita, kutina, ihon värimuutokset kuten läikyäs ihon tummuminen
- muut allergiset reaktiot, kuten hengityksen vinkuna, turvotus ja pyöritys.

Kokeet voivat myös osoittaa:

- alhaisia valkoverisolumääriä (alhainen valkoverisolumäärä voi lisätä infektioherkyyttäsi)
- kohonneita triglyseridiarvoja (rasvahapot), kohonneita veren sappineste- tai sokerimääriä
- maksan ja haiman toimintahäiriöitä.

Melko harvinaiset hättäväikutukset

(voi esiintyä korkeintaan yhdellä sadasta)

- haimatulehduksen aiheuttama vatsakipu
- kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen
- anemia (alhainen punaverisolumäärä)
- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous, joita voi esiintyä munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena.

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren kaliumpitoisuuden alenemista
- kohonnutta veren kreatiniiniarvoa
- virtsamuutoksia.

Harvinaiset hättäväikutukset

(voi esiintyä korkeintaan yhdellä tuhannesta)

- maitohappoasidoosi (ks. Mahdolliset vakavat hättäväikutukset)
- rasvamaksa
- maksatulehduksen aiheuttama ihon tai silmien keltaisuus, kutina tai haimatulehduksen aiheuttama vatsakipu
- munuaistulehdus, runsasvirtsaisuus ja janon tunne, munuaisten vajaatoiminta, munuaisten tubulussolujen vaurioituminen
- luiden pehmeneminen (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin)
- selkäkipu johtuen munuaisongelmista.

Munuaisten tubulussolujen vaurioitumiseen saattaa liittyä lihaksen hajoamista, luiden pehmenemistä (yhdessä luukivun kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), lihaskipua, lihasheikkoutta ja veren kalium- tai fosfaattipitoisuuden alenemista.

→ **Jos havaitset näitä hättäväikutuksia tai hättäväikutukset muuttuvat vakaviksi, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

Seuraavien haittavaikutusten yleisyyttä ei tiedetä.

- **Luusto-ongelmat.** Joillekin retroviruslääkkeiden yhdistelmiä, esimerkiksi emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää, käyttäville potilaille voi kehittyä *osteonekroosiksi* kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuoleminen, joka johtuu veren kulun estymisestä luuhun). Tämänäyttävyyden lääkkeen pitkäaikainen käyttö, kortikosteroidihoito, alkoholinkäyttö, heikko immuunijärjestelmä ja ylipaino saattavat olla tämän sairauden riskitekijöitä. Osteonekroosin oireita ovat
 - niveljäykkyys
 - nivelsärky ja -kipu (etenkin lonkissa, polvissa ja olkapäissä)
 - liikkumisvaikeudet.

→ Jos havaitset näitä oireita, kerro niistä lääkärille.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja glukoosiarvot voivat nousta. Se liittyy osittain parantuneeseen terveydentilaan ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen osalta joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri selvittää testeillä nämä muutokset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Läpipainopakkaukset

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

Purkki

Säilytä alle 30°C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle ja valolle.

Kestoaika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 1 kuukausi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiiniä ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (joka vastaa 300,7 mg tenofoviiridisoproksiilisuksinaattia tai 136 mg tenofoviiriä).
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: esigelatinoitu tärkkelys, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, natriumstearyylifumaraatti, steariinihappo.
Tabletin päälly: hypromelloosi 5 cP, titaanidioksidi (E171), makrogoli, indigokarmiini (E132).
Ks. kohta 2 ”Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat sinisiä, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden mitat ovat 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. on saatavana pahvikoteloissa, joissa on 28 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. on saatavana myös 30 tablettia sisältävissä purkeissa, joissa on muovinen suljin ja siinä silikageelikuivausainesäiliö, joka suojaa tabletteja. Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia sisältäen 1 purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja 90 (3 purkkia, joissa on kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Valmistaja:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

TAD Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France**Portugal**

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)203 751 1888

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.