

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (joka vastaa 291,5 mg tenofoviiridisoproksiilifosfaattia tai 136 mg tenofoviiria).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Sininen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa ei ole jakouurretta, ja jonka mitat ovat noin 19,35 x 9,75 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HIV-1-infektion hoito

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

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

Altistusta edeltävä estohoito (pre-exposure prophylaxis, PrEP)

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

HIV-infektion hoito aikuisilla ja nuorilla, jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg

Yksi tabletti kerran päivässä.

HIV-infektion esto aikuisilla ja nuorilla, jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg

Yksi tabletti kerran päivässä.

Emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia on saatavissa erillisinä valmisteina HIV-1-infektion hoitoon, jos jommankumman Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen vaikuttavan

aineen käyttö täytyy lopettaa tai sen annostusta muuttaa. Tutustu näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Aikuiset, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Emtricitabiinia/tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää henkilöillä, joilla kreatiniinin poistuma on < 80 ml/min, vain jos mahdollisen hyödyn katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Ks. taulukko 1.

Taulukko 1: Annossuositukset aikuisille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

	HIV-1-infektion hoito	Altistusta edeltävä estohoito
Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50–80 ml/min)	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat annoksen ottamista kerran päivässä (ks. kohta 4.4).	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat annoksen ottamista kerran päivässä potilailla, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on 60–80 ml/min. Käyttöä ei suositella potilaille, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, koska sitä ei ole tutkittu tällä ryhmällä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 30–49 ml/min)	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).	Käyttöä ei suositella tälle ryhmälle.
Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma	Käyttöä ei suositella, koska yhdistelmätablettien käytön	Käyttöä ei suositella tälle ryhmälle.

< 30 ml/min) ja hemodialyysipotilaat	yhteydessä annosta ei voida pienentää oikein.	
--------------------------------------	---	--

Pediatriset potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

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

Heikentynyt maksan toiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletit suositellaan otettavaksi ruoan kanssa. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kalvopäällysteiset tabletit voidaan liuottaa noin 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua ja ottaa välittömästi sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö altistusta edeltävään estohoitoon henkilöillä, joilla on tuntematon tai positiivinen HIV-1-status.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joiden HIV-1:een liittyy mutaatio

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

Yleinen HIV-1-infektion ehkäisystrategia

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

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

Resistenssiriski toteamattoman HIV-1-infektion yhteydessä:

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

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

Jos akuuttiin virusinfektioon sopivia kliinisiä oireita esiintyy ja epäillään tuoretta (< 1 kuukausi) HIV-1-altistusta, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käyttöä on lykättävä

vähintään yhdellä kuukaudella ja HIV-1-status on varmistettava ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käytön aloittamista altistusta edeltävään estohoitoon.

Sitoutumisen tärkeys:

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

Potilaat, joilla on hepatiitti B- tai C-infektio

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon turvallisuutta ja tehoa HBV- tai HCV-tartunnan saaneiden potilaiden altistusta edeltävässä estohoidossa ei ole osoitettu.

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

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

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

Maksasairaus

Emtrisitabiinin/tenofoviirisoprosiilin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksahäiriöitä. Tenofoviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta eikä annosmuutoksia ole tarvinnut tehdä. Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Perustuen emtrisitabiinin vähäiseen maksametaboliaan ja sen poistumiseen munuaisten kautta on epätodennäköistä, että Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -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 tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan maksasairauden pahenemista, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon aikuisilla

Munuaisiin liittyvät vaikutukset

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

Munuaisten toiminnan seuranta

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

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

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

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

Munuaissairauksien hoitaminen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla

Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin poistuma on laskenut arvoon < 50 ml/min kenellä tahansa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -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 Zentiva -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 Zentiva -hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Emtricitabiini-/tenofoviiridisoproksiilihoitoon 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 Zentiva -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 Zentiva -valmistetta saavilla potilailla, joiden annosväliä on pidennetty. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -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).

Munuaissairauksien hoitaminen altistusta edeltävässä estohoidossa

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei ole tutkittu henkilöillä, joilla ei ollut HIV-1-infektiota ja joiden kreatiniinin poistuma oli < 60 ml/min, minkä vuoksi sitä ei suositella käytettäväksi tälle ryhmälle. Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin poistuma on laskenut arvoon < 60 ml/min kenellä tahansa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta altistusta edeltävään estohoitoon saavalla potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on laskenut arvoon < 60 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut arvoon < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Luustoon liittyvät vaikutukset

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

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

Josepäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

HIV-1-infektion hoito

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

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

Altistusta edeltävä estohoito

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

Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon pediatriisilla potilailla

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

Monitieteellistä lähestymistapaa suositellaan, jotta voidaan arvioida hoidon hyöty-riskisuhdetta, kun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta käytetään HIV-1-infektion hoitoon tai altistusta edeltävään estohoitoon, päättää tarvittavasta hoidonajasta seurannasta (mukaan lukien hoidon keskeyttäminen) ja arvioida lisälääkityksen tarvetta tapauskohtaisesti.

Kun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta käytetään altistusta edeltävään estohoitoon, henkilön tilanne on arvioitava uudelleen jokaisella käynnillä, jotta voidaan varmistaa, onko heillä edelleen suuri riski saada HIV-1-tartunta. HIV-1-tartunnan riskiä on pohdittava ottaen

huomioon Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen pitkäaikaiseen käyttöön liittyvät mahdolliset vaikutukset munuaisiin ja luustoon.

Munuaisiin liittyvät vaikutukset

Munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia, jotka viittaavat proksimaaliseen tubulopatiaan, on ilmoitettu HIV-1-tartunnan saaneilla 2 – < 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla kliinisessä tutkimuksessa GS-US-104-0352 (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Munuaisten toiminnan seuranta

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

Munuaissairauksien hoitaminen

Jos kenellä tahansa emtricitabiinia/tenofoviiridisoproksiilia käyttävällä pediatriisella potilaalla todetaan seerumin fosfaattiarvo < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8, proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa epäillään tai havaitaan, on konsultoitava munuaistautien erikoislääkärinä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käytön keskeyttämisen harkitsemiseksi. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käytön keskeyttämistä on myös harkittava munuaisten toiminnan jatkuvan heikkenemisen yhteydessä, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden riski

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Emtricitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käyttöä ei pidä aloittaa pediatriisille potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ja se on keskeytettävä pediatriisilla potilailla, joilla munuaisten toiminta heikkenee Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käytön aikana.

Luustoon liittyvät vaikutukset

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

Jos luuston poikkeavuuksia havaitaan tai epäillään pediatriisella potilaalla Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käytön aikana, on konsultoitava endokrinologia ja/tai munuaistautien erikoislääkärinä.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että synä 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 selvimminkin käytettäessä stavudiinia, didanosiniä 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)idialogeeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

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

Opportunisti-infektiot

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

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

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

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

huolellisesti harkittava tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista antoa tehostetun proteaasinestäjän kanssa.

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

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

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

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

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

Kolmen nukleosidin yhdistelmähoito

Useita tapauksia virologisesta epäonnistumisesta ja resistenssin kehittymistä on raportoitu hoidon varhaisessa vaiheessa HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, kun tenofoviiridisoproksiilia yhdistettiin lamivudiiniin ja abakaviiriin, ja lamivudiiniin ja didanosiinin 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 Zentiva annostellaan samanaikaisesti kolmannen nukleosidianalogin kanssa.

Iäkkäät

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

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

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

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

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

Didanosiini

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

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet

Koska emtrisitabiini ja tenofoviiri poistuvat ensisijaisesti munuaisten kautta, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä (esim. sidofoviiri), voi lisätä emtrisitabiinin, tenofoviirin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia seerumissa.

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

Muut yhteisvaikutukset

Alla olevassa taulukossa 2 esitetään Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen tai sen vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (taulukossa "↑" = suurenee, "↓" = pienenee, "↔" = ei muutosta, "b.i.d." = kahdesti päivässä ja "q.d." = kerran päivässä). Jos 90 % luottamusvälit ovat saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

Taulukko 2: Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen 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 Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<i>INFEKTIOLÄÄKKEET</i>		
<i>Retroviruslääkkeet</i>		
<i>Proteasiin estäjät</i>		

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 Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
Atatsanaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili (300 mg q.d. / 100 mg q.d. / 245 mg q.d.)	<p>Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 – ↓ 3) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 50 – ↑ 5) C_{min}: ↓ 26 % (↓ 46 – ↑ 10)</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↑ 34 % C_{min}: ↑ 29 %</p>	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/tenofoviiri-disoproksiili (300 mg q.d. / 100 mg q.d. / 245 mg q.d.)	<p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Lopinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiili (400 mg b.i.d. / 100 mg b.i.d. / 245 mg q.d.)	<p>Lopinaviiri/ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 – ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % (↑ 37 – ↑ 66)</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Lopinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

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 Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
NRTI-lääkkeet		
Didanosiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40–60 %.	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).
Didanosiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	<p>Suurentunut systeeminen didanosiinialtistus saattaa lisätä didanosiinin liittyviä haittavaikutuksia. Harvinaisina tapauksina on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.</p> <p>Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin antamiseen samanaikaisesti annoksella 400 mg päivässä on liittynyt merkittävä CD4-solumäärän pieneneminen, joka mahdollisesti johtuu fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiinin määrää suurentavista solunsisäisistä yhteisvaikutuksista.</p> <p>Samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa käytetyn pienemmän 250 mg:n didanosiiinannostuksen yhteydessä on raportoitu suuria virologisten epäonnistumisten määriä useilla tutkituilla HIV-1-infektion hoidon yhdistelmillä.</p>
Lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili	<p>Lamivudiini: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % – ↑ 15) C_{max}: ↓ 24 % (↓ 44 – ↓ 12) C_{min}: NC</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 – ↑ 8) C_{max}: ↑ 102 % (↓ 96 – ↑ 108) C_{min}: NC</p>	Lamivudiinia ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Efavirentsi/tenofoviiridisoproksiili	Efavirentsi: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 – ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 – ↑ 2) C _{min} : NC Tenofoviiri: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 – ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 – ↑ 22) C _{min} : NC	Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa.
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 Zentiva -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviirisoprosiilia)
Hepatiitti C -viruslääkkeet (HCV-lääkkeet)		
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili (200 mg / 245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 – ↑ 121) C_{max}: ↑ 68 % (↑ 54 – ↑ 84) C_{min}: ↑ 118 % (↑ 91 – ↑ 150)</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 34 – ↑ 49)</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45 – ↑ 84)</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27 – ↑ 64)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37 – ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38 – ↑ 57)</p>	<p>Tenofoviirisoprosiilin, ledipasviirin/sofosbuviirin yhdistelmän ja atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviirisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviirisoprosiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 – ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 – ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 – ↑ 63)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 – ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 – ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 – ↑ 70)</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin, ledipasviirin/sofosbuviirin yhdistelmän ja darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviirisoprosiilia)
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 – ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 – ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 – ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>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>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviirisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviirisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 – ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 % (↑ 74 – ↑ 110)</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviirisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + dolutegraviiri (50 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegraviiri AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 – ↑ 71) C_{max}: ↑ 61 % (↑ 51 – ↑ 72) C_{min}: ↑ 115 % (↑ 105 – ↑ 126)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviirisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 37 – ↑ 49)</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 – ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 123 – ↑ 164) C_{min}: ↑ 301 % (↑ 257 – ↑ 350)</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % (↑ 20 – ↑ 61)</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % (↑ 15 – ↑ 44)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (↑ 43 – ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (↑ 31 – ↑ 48)</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin yhdistelmän ja atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

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 Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg q.d.) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 – ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46 – ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 – ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 – ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 – ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 – ↑ 59)</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin yhdistelmän ja darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

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 Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg q.d.) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 – ↓ 22) C_{max}: ↓ 41 % (↓ 51 – ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 – ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 – ↑ 85)</p> <p>Lopinaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 – ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin yhdistelmän ja lopinaviirin/ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

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 Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviirisoprosiilia)
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg q.d.) + raltegraviiri (400 mg b.i.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % (↓ 58 – ↑ 48)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 – ↑ 45) C_{max}: ↑ 46 % (↑ 39 – ↑ 54) C_{min}: ↑ 70 % (↑ 61 – ↑ 79)</p>	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviirisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviirisoproksiilia)
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 – ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 – ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 – ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 – ↓ 48)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 – ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 – ↑ 143)</p>	Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirentsin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirentsia sisältävien hoitojen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

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 Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007?: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 – ↑ 46) C_{max}: ↑ 44 % (↑ 33 – ↑ 55) C_{min}: ↑ 84 % (↑ 76 – ↑ 92)</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).

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 Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksi lapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg q.d.) ³ + darunaviiri (800 mg q.d.) + ritonaviiri (100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksi lapreviiri: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksi lapreviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksi lapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

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 Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Sofosbuviiri (400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 – ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 – ↑ 16) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 – ↑ 45) C _{min} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ribaviriini/tenofoviiridisoproksiili	Ribaviriini: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 – ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11 – ↑ 1) C _{min} : NC	Ribaviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
Herpesviruslääkkeet		
Famsikloviiri/emtrisitabiini	Famsikloviiri: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 – ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 – ↑ 11) C _{min} : NC Emtrisitabiini: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 – ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 – ↑ 1) C _{min} : NC	Famsikloviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiri: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 – ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 – ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 – ↓ 9)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

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 Zentiva -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
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.

N/A = ei oleellinen.

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.

³ Tutkimus suoritettu voksilapreviiriin 100 mg:n lisäannoksella HCV-tartunnan saaneiden potilaiden odotetun voksilapreviirialtistuksen saavuttamiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja emtrisitabiinin ja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

HIV-1-infektio

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

Altistusta edeltävä estohoito

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

Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 3: Taulukkoyhteenveto emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin yksittäisiin aineosiin liitettyistä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
Veri ja imukudos		

Esiintyvyys	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Yleiset</i>	neutropenia	
<i>Melko harvinaiset</i>	anemia ²	
Immuunijärjestelmä		
<i>Yleiset</i>	allerginen reaktio	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
<i>Hyvin yleiset</i>		hypofosfatemia ¹
<i>Yleiset</i>	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
<i>Melko harvinaiset</i>		hypokalemia ¹
<i>Harvinaiset</i>		maitohappoasidoosi
Psykkiset häiriöt		
<i>Yleiset</i>	unettomuus, epänormaalit unet	
Hermosto		
<i>Hyvin yleiset</i>	päänsärky	huimaus
<i>Yleiset</i>	huimaus	päänsärky
Ruoansulatuselimistö		
<i>Hyvin yleiset</i>	ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
<i>Yleiset</i>	kohonnut amylaasi, mukaan lukien haiman amylaasi, kohonnut seerumin lipaasi, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
<i>Melko harvinaiset</i>		haimatulehdus
Maksa ja sappi		
<i>Yleiset</i>	seerumin ASAT-arvojen suurentuminen ja/tai seerumin ALAT-arvojen suurentuminen, hyperbilirubinemia	kohonneet transaminaasiarvot
<i>Harvinaiset</i>		maksasteatoosi, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos		
<i>Hyvin yleiset</i>		ihottuma
<i>Yleiset</i>	vesikulobulloosinen ihottuma, pustuloosinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, urtikaria, ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio) ²	
<i>Melko harvinaiset</i>	angioedeema ³	
<i>Harvinaiset</i>		angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		
<i>Hyvin yleiset</i>	kohonnut kreatiiniini	
<i>Melko harvinaiset</i>		rabdomyolyyysi ¹ , lihasheikkous ¹

Esiintyvyys	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Harvinaiset</i>		osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{1,3} , myopatia ¹
Munuaiset ja virtsatiet		
<i>Melko harvinaiset</i>		kohonnut kreatiniini, proteinuria, proksimaalinen tubulopatia, mukaan lukien Fanconin oireyhtymä
<i>Harvinaiset</i>		munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) ³ , nefrogeeninen diabetes insipidus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
<i>Hyvin yleiset</i>		astenia
<i>Yleiset</i>	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 emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili voi aiheuttaa munuaisvaurioita, munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4). Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviiridisoproksiilin lopettamisen jälkeen. Joillakin HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla kreatiniinin poistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasolla munuaisten riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi puutteellisesti korjautuvan munuaisten toiminnan riski tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

Maitohappoasidoosi

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

Metaboliset parametrit

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 89 HIV-1-tartunnan saanutta pediatria potilasta, joiden mediaanikä oli 7 vuotta (vaihteluväli 2–15 vuotta), sai tenofoviirisoprosiilia hoidon mediaanikeston ollessa 331 viikkoa. Kahdeksalla pediatrisella potilaalla 89:stä (9,0 %) tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviirisoprosiilihoidon. Seitsemällä potilaalla glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus oli 70–90 ml/min/1,73 m². Heistä kolmella glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus pieneni kliinisesti merkittävästi, mutta parani jälleen tenofoviirisoprosiilihoidon lopettamisen jälkeen.

Muut erityisryhmät

Henkilöt, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Koska tenofoviirisoprosiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta saavilla aikuisilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmistetta ei suositella sellaisten alle 18-vuotiaiden henkilöiden hoitoon, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV- tai HCV-infektio

Emtricitabiiniin ja tenofoviiridisoproksiilin haittavaikutusprofiili tutkimuksessa GS-01-934 pienellä määrällä HIV-infektiopotilaita, joilla oli samanaikaisesti HBV-infektio (n = 13) tai HCV-infektio (n = 26), oli samankaltainen kuin HIV-potilailla ilman tällaista samanaikaista toista infektiota. Tässä potilasryhmässä kuitenkin odotetusti esiintyi kohonneita ASAT- ja ALAT-arvoja useammin kuin HIV-infektiopotilailla 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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 % emtricitabiiniannoksesta ja noin 10 % tenofoviiriannoksesta on poistettavissa hemodialyysillä. Emtricitabiiniin 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

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

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

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

Antiviraalinen aktiivisuus in vitro

Emtricitabiini- ja tenofoviiriyhdistelmän on todettu omaavan synergististä antiviraalista aktiivisuutta *in vitro*. Vaikutuksia, jotka vaihtelivat additiivisista synergistisiin, todettiin yhdistelmä-tutkimuksissa

proteasiin 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, suoritettuna 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/efavirentsiyryhmästä (p-arvo < 0,05, Fisherin tarkka testi, jossa verrattiin emtrisitabiini+tenofoviiridisoproksiiliryhmää lamivudiini/tsidovudiiniryhmään kaikkien potilaiden keskuudessa).
- Yksikään analysoitu virus ei sisältänyt K65R- tai K70E-mutaatiota.
- Genotyypistä resistenssiä efavirentsiille, pääasiassa K103N-mutaatiota, ilmaantui virukseen 13:lla 19:sta (68 %) potilaasta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili/efavirentsiyryhmässä ja 21:llä 29:stä (72 %) potilaasta vertailuryhmässä.

Altistusta edeltävä estohoito in vivo

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

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

Kliiniset tiedot

HIV-1-infektion hoito

Avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) HIV-1-tartunnan saaneet aikuiset

potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, saivat joko kerran päivässä emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä (n = 255) tai kiinteän yhdistelmän lamivudiinia ja tsidovudiinia kahdesti päivässä ja efavirentsiä kerran päivässä annettuna (n = 254). Potilaille emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliryhmässä annettiin 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 tehokkuusanalyysissä tutkittiin niiden potilaiden osuus, joiden HIV-1 RNA-pitoisuus oli < 400 tai < 50 kopiota/ml, sekä CD4-solumäärän muutosta lähtötasosta.

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

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

	GS-01-934 48 viikon hoito		GS-01-934 144 viikon hoito	
	Emtrisitabiini+ tenofoviiri- disoproksiili+ efavirentsi	Lamivudiini+ tsidovudiini+ efavirentsi	Emtrisitabiini+ tenofoviiri- disoproksiili+ efavirentsi*	Lamivudiini+ tsidovudiini+ efavirentsi
HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p-arvo	0,002**		0,004**	
%-ero (95 % CI)	11 % (4–19 %)		13 % (4–22 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml (TLOVR)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
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/tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä viikosta 96 viikkoon 144.

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

^a Van Elterenin testi

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

Altistusta edeltävä estohoito

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

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

	Lumelääke (n = 1 248)	Emtrisitabiini/ tenofoviiridi- proksiili (n = 1 251)
Ikä (vuotta), keskiarvo (keskihajonta)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rotu, N (%)		
Mustaihoinen/afroamerikkalainen	97 (8)	117 (9)
Valkoihoinen	208 (17)	223 (18)
Muu	878 (70)	849 (68)
Aasialainen	65 (5)	62 (5)
Latinalaisamerikkalainen, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksuaaliset riskitekijät seulonnessa		
Kumppaneiden määrä edellisten 12 viikon aikana, keskiarvo (keskihajonta)	18 (43)	18 (35)
SVAY edellisten 12 viikon aikana, N (%)	753 (60)	732 (59)
SVAY HIV-positiivisen (tai statukseltaan tuntemattoman) kumppanin kanssa edellisten 6 kuukauden aikana, N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Osallistunut maksulliseen seksipalvelutoimintaan viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana, N (%)	510 (41)	517 (41)
Tunnettu HIV-positiivinen kumppani viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfiliksen seroreaktiivisuus, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Seerumin herpes simplex -viruksen tyypin 2 infektio, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Virtsan leukosyyttiesterasin positiivinen tulos, N (%)	22 (2)	23 (2)

SVAY = suojaamaton vastaanottava anaaliyhdyntä

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

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

	Lumelääke	Emtrisitabi ini/ tenofoviiri- diproksiili	p-arvo ^{a, b}
mITT-analyysi			
Serokonversiot / N	83/1 217	48/1 224	0,002
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
SVAY 12 viikon aikana ennen seulontaa, mITT-analyysi			
Serokonversiot / N	72/753	34/732	0,0349
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli) ^b	52 % (28 %, 68 %)		

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

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

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

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

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

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

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

	Lumelääke (n = 1 584)	Tenofoviiri- disoproksiili 245 mg (n = 1 584)	Emtrisitabiini/ tenofoviiridi- proksiili (n = 1 579)
Ikä (vuotta), mediaani (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Sukupuoli, N (%)			
Mies	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Nainen	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Parin olennaiset tiedot, N (%) tai mediaani (Q1, Q3)			
Naimisissa tutkimuskumppanin kanssa	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Tutkimuskumppanin kanssa asuminen, vuotta	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Eri tartuntastatus ollut tiedossa, vuotta	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

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

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

	Lumelääke	Tenofoviiri- disoproksiili 245 mg	Emtrisitabiini/ tenofoviiridi- proksiili
Serokonversiot / N^a	52/1578	17/1579	13/1576
Ilmaantuvuus 100 henkilövuotta kohti (95 %:n luottamusväli)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 12-vuotiailla lapsilla.

HIV-1-infektion hoito pediatrisilla potilailla

Emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu HIV-1-tartunnan saaneilla pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

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

Emtrisitabiinilla tehdyt tutkimukset

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

Tenofoviiridisoproksiililla tehdyt tutkimukset

GS-US-104-0321-tutkimuksessa 87 HIV-1-tartunnan saanutta 12 – < 18-vuotiaasta aiemmin hoidettua potilasta sai tenofoviiridisoproksiilia (n = 45) tai lumelääkettä (n = 42) yhdessä optimoidun peruslääkityksen (optimised background regimen, OBR) kanssa 48 viikon ajan. Tutkimuksen puutteiden vuoksi tenofoviiridisoproksiilin hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna ei osoitettu plasman HIV-1 RNA -pitoisuuksien perusteella viikolla 24. Aikuisten tietojen ekstrapolaation ja farmakokineettisten vertailutietojen perusteella nuorten potilaiden odotetaan kuitenkin hyötävän hoidosta (ks. kohta 5.2).

Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa, lannerangan keskimääräinen luuntiheyden Z-luku oli lähtötilanteessa -1,004 ja lumelääkettä saaneilla -0,809, koko kehon keskimääräinen luuntiheyden

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

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

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

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

Altistusta edeltävä estohoito pediatriisilla potilailla

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Bioekvivalenssi yhden emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilifosfaattia 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 emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili annostellaan suun kautta terveille henkilöille, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili imeytyvät nopeasti ja tenofoviiridisoproksiili muuntuu tenofoviiriksi. Paaston jälkeen emtrisitabiinin ja tenofoviirin huippupitoisuudet seerumissa todetaan 0,5–3 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Ruoan kanssa annostellun emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili -valmisteen jälkeen tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin noin kolme varttia myöhemmin ja tenofoviirin AUC nousi noin 35 % ja C_{max} noin 15 % runsasrasvaisen tai kevyen aterian jälkeen verrattuna paaston jälkeiseen tilanteeseen. Tenofoviirin imeytymisen optimoimiseksi on suositeltavaa, että emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili otetaan mieluiten ruoan kanssa.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Emtrisitabiinin metaboloituminen on vähäistä. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosion hapettumisen, josta muodostuu 3'-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* -lääkemetabolioita, 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 %). Kolmetoista prosenttia emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

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

Iäkkäät

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

Sukupuoli

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

Syntyperä

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

Pediatriset potilaat

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

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

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

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

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

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

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

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

Heikentynyt maksan toiminta

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

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

Tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena tutkittaville, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta Child–Pugh–Turcotte (CPT) -asteikon mukaan eriasteista maksan toiminnan heikentymistä. Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla henkilöillä, mikä viittaa siihen, että näillä henkilöillä annosta ei tarvitse muuttaa. Tenofoviirin C_{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 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tutkittavilla, joilla oli kohtalainen maksan toiminnan heikentyminen ja 305 (24,8 %) ng/ml ja 2 740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tutkittavilla, joilla oli vaikea maksan toiminnan heikentyminen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Emtrisitabiini

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

Tenofoviiridisoproksiili

Prekliinisten, farmakologisten turvallisuustutkimusten tulokset tenofoviiridisoproksiilista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotat, koirat ja apinat saivat hoitoannoksia suurempia tai niitä vastaavia määriä lääkeainetta. Tutkimuksissa todettiin muun muassa munuais- ja luutoksisuutta sekä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joilla voi olla kliinistä merkitystä. Luutoksisuutena on todettu osteomalasiaa (apinat) ja luutiheyden (BMD) laskua (rotat ja koirat). Luutoksisuus nuorilla aikuisilla rotilla ja koirilla ilmeni altistuksilla, jotka olivat ≥ 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.

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

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

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

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä

Näiden kahden aineosan yhdistelmällä tehdyissä, enintään kuukauden kestäneissä genotoksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei todettu toksikologisten vaikutusten pahenemista verrattuna aineosilla erikseen tehtyihin tutkimuksiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Talkki
Piidioksidi, hydrofobinen, kolloidinen
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi
Makrogoli
Talkki
Indigokarmiini alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.
Säilytä alle 30 °C pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suuritiheyksisestä polyetyleenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenisuljin ja induktiokuumasaus (alumiinikalvolla), sisältäen 30 kalvopäällysteistä tablettia ja piigeelikuivausaineen (HDPE-säiliössä).

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana:

Ulkopakkaukset, joissa on yksi pullo, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja ulkopakkaukset, joissa on 90 (3 pulloa, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Avaa pullo painamalla lapsiturvallista suljinta alaspäin ja kääntämällä sitä vastapäivään.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tshekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1148/001
EU/1/16/1148/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. marraskuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. 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 valmistajan nimi ja osoite

S.C. Zentiva S.A
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Romania

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 toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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 kaikki lääkärit, joiden odotetaan määräävän/käyttävän Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva –valmistetta aikuisille tai nuorille potilaille altistusta edeltävään estohoitoon, saavat lääkärin koulutuspaketin, joka sisältää valmisteyhteenvedon ja asianmukaisen koulutuslehtisen, kuten alla on kuvattu:

- Koulutuslehtinen altistusta edeltävästä estohoidosta (PrEP) lääkkeen määrääjille nimeltä ”Tärkeitä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen turvallisuustietoja lääkkeen määrääjille altistusta edeltävän estohoidon (Pre-exposure Prophylaxis, PrEP) käyttöaiheessa”
- PrEP-tarkistuslista lääkkeen määrääjille
- PrEP-koulutuslehtinen riskialttiille henkilölle nimeltä ”Tärkeitä tietoja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen koskien ihmisen immuunikatovirus (HIV) -infektioriskin vähentämistä”
- PrEP-muistutuskortti.

PrEP-koulutuslehtinen lääkkeen määräjille:

- Muistutus tärkeistä turvallisuustiedoista koskien Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käyttöä PrEP:ssä aikuisilla ja nuorilla
- Muistutus tekijöistä, jotka auttavat tunnistamaan henkilöitä, joilla on suuri HIV-1:n saamisen riski
- Muistutus HIV-1-lääkeresistenssin kehittymisen riskistä diagnosoimattomilla HIV-1-tartunnan saaneilla henkilöillä
- Antaa turvallisuustietoja koskien sitoutumista, HIV-testausta, munuais-, luusto- ja HBV-tilasta.

PrEP-tarkistuslista lääkkeen määräjille:

- Arviointia/neuvontaa koskevat muistutukset ensimmäisellä käynnillä ja jatkokäynneillä.

PrEP-koulutuslehtinen riskialttiille henkilölle (terveydenhuollon tarjoaja antaa):

- Muistutukset siitä, mitä henkilön on tiedettävä ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käyttöä ja sen aikana HIV-tartunnan saamisen riskin vähentämiseksi
- Muistutus siitä, että on tärkeää sitoutua tarkasti annosteluaikatauluun
- Antaa tietoja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen käytöstä
- Antaa tietoja mahdollisista haittavaikutuksista
- Antaa tietoja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -valmisteen säilyttämisestä.

PrEP-muistuskortti riskialttiille henkilölle (terveydenhuollon tarjoaja antaa):

- Muistutukset siitä, että annosteluaikatauluun on sitouduttava
- Muistutus aikataulun mukaisista klinikkakäynneistä.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Ulkopakkaus/pullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg / 245 mg kalvopäällysteiset tabletit
emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia
(joka vastaa 291,5 mg tenofoviiridisoproksiilifosfaattia tai 136 mg tenofoviiria).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 (3 pulloa, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Säilytä alle 30 °C pullon avaamisen jälkeen.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tshekki

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1148/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1148/002 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. [vain ulkopakkauksessa]

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC [vain ulkopakkauksessa]
SN [vain ulkopakkauksessa]
NN [vain ulkopakkauksessa]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg / 245 mg kalvopäällysteiset tabletit emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, emtrisitabiinia 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 Zentiva -tabletteja käytetään ihmisen immuunikatovirus 1:n (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisilla.**
- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja käytetään myös HIV:n hoitoon nuorilla (12 vuotta täyttäneillä mutta alle 18-vuotiailla), jotka painavat vähintään 35 kg ja joita on jo hoidettu muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää tehoa tai jotka ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.**
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja tulee aina käyttää yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja voidaan antaa samalla annostuksella erikseen annettavan emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin sijasta.

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja käytetään myös vähentämään HIV-1-infektion riskiä aikuisilla ja 12 vuotta täyttäneillä, mutta alle 18-vuotiailla nuorilla, jotka painavat vähintään 35 kg,**
--kun sitä otetaan päivittäin ja samalla huolehditaan turvallisista seksikäytännöistä:
Katso kohdasta 2 luettelo varotoimista, joilla HIV-infektioita suojaudutaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja

Älä ota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja HIV-infektion hoitamiseen tai HIV-riskin vähentämiseen jos olet allerginen emtricitabiinille, tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos tämä koskee sinua, kerro välittömästi asiasta lääkärille.

Ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamista HIV-tartuntariskin pienentämiseksi:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva voi auttaa pienentämään HIV-tartunnan riskiä ainoastaan **ennen** tartunnan saamista.

- **Sinun täytyy olla HIV-negatiivinen, ennen kuin voit aloittaa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamisen HIV-riskin vähentämiseen.** Sinun täytyy käydä HIV-testissä ja varmistaa, ettei sinulla ole HIV-infektiota. Älä ota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja riskin pienentämiseksi, ellei ole varmistanut, että olet HIV-negatiivinen. HIV-positiivisten täytyy käyttää Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.
- **Tuore tartunta ei näy monissa HIV-testeissä.** Jos saat flunssan kaltaisen taudin, kyse voi olla äskettäin saadusta HIV-tartunnasta. HIV-infektion merkkejä voivat olla
 - väsymys
 - kuume
 - nivel- tai lihassärky
 - päänsärky
 - oksentelu tai ripuli
 - ihottuma
 - yöhikoilu
 - suurentuneet imusolmukkeet kaulassa tai nivusissa.

Kerro lääkärille kaikista flunssan tyypisistä oireista – sekä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamista edeltävän kuukauden aikana että aina kun käytät Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja.

Varoitukset ja varotoimet

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva --hoidon aikana HIV-tartuntariskin pienentämiseksi:

- Ota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja joka päivä **riskin pienentämiseksi, ei vain silloin, kun uskot olevasi alttiina HIV-infektioille.** Älä jätä väliin Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -annoksia äläkä lopeta lääkkeen käyttöä. Annosten jättäminen väliin saattaa suurentaa HIV-tartunnan riskiä.
- Käy säännöllisesti HIV-testissä.
- Jos uskot saaneesi HIV-tartunnan, kerro siitä heti lääkärille, joka voi varmistaa lisätesteillä, että et ole saanut tartuntaa.
- **Pelkkä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottaminen ei välttämättä estä HIV-tartuntaa.**
 - Harrasta aina turvaseksiä. Käytä aina kondomia välttääksesi kosketusta siemennesteen, emättimen eritteiden tai veren kanssa
 - Älä lainaa henkilökohtaisia tavaroita, joissa voi olla verta tai ruumiinnesteitä, esimerkiksi hammasharjaa tai partateriä

- Älä käytä yhteisiä äläkä käytä uudelleen neuloja tai muita välineitä, joilla pistetään tai käytetään lääkkeitä
- Käy sukupuolitauteistestissä esimerkiksi syfiliksen ja tippurin varalta. Saat helpommin HIV-tartunnan, jos sinulla on tällainen infektiio.

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

Kun otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja HIV-infektion hoitoon tai HIV-tartunnan riskin vähentämiseen:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tableteilla 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. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja ei pidä antaa nuorille, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä. Jos sinulla on ongelmia munuaisten kanssa, lääkäri saattaa neuvoa sinua lopettamaan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamisen, tai jos sinulla jo HIV-infektio, ottamaan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja harvemmin. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja ei suositella, jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai käyt dialyysissä.
- **Luustoon liittyviä häiriöitä** (ilmenevät jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset). Kerro lääkärille, jos sinulla on luukipua tai murtumia.

Tenofoviirisoprosiili saattaa myös aiheuttaa luukatoa. Voimakkainta luukatoa todettiin kliinisissä tutkimuksissa silloin, kun potilaat saivat HIV:n hoitoon tenofoviirisoprosiilia yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Kaiken kaikkiaan tenofoviirisoprosiilin vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin aikuisilla ja lapsilla ei tunneta hyvin.

Kerro lääkärille, jos tiedät, että sinulla on osteoporoosi. Osteoporoosipotilailla on suurentunut murtumariski.

- **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 maksan 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 Zentiva -tabletteja. Jos sinulla on HBV, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamisen lopettamisen jälkeen on olemassa vakava maksan toimintahäiriöiden riski riippumatta siitä, onko sinulla myös HIV. On tärkeää, ettet lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamista keskustelematta lääkärin kanssa: ks. kohta 3, Älä lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamista.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos olet yli 65-vuotias.** Emtricitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin yhdistelmää ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Lapset ja nuoret

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Älä käytä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja, jos ennestään käytät muita lääkkeitä, jotka sisältävät Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien aineosia (emtricitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia), tai muita viruslääkkeitä, jotka sisältävät tenofoviirialafenamidia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien 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 ledipasviirin ja sofosbuviriin, sofosbuviriin ja velpatasviirin tai sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää hepatiitti C -infektion hoitoon.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottaminen muiden didanosiiinia sisältävien lääkkeiden kanssa (HIV-infektion hoitoon): Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien otto muiden didanosiiinia sisältävien viruslääkkeiden kanssa voi nostaa didanosiiinin 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 didanosiiinia samanaikaisesti. Lääkäri tulee harkitsemaan tarkoin, hoitaako sinua tenofoviiriin ja didanosiiinin yhdistelmällä.

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ruuan ja juoman kanssa

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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.

Jos olet ottanut Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja 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 Zentiva -hoidon aikana**, sillä tämän lääkkeen vaikuttavat aineet erittyvät äidinmaitoon.
- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.
- Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja otetaan

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

Suositteltu annos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja HIV-infektion hoitoon on:

- **Aikuiset:** yksi tabletti päivässä yhdessä ruuan kanssa aina kun mahdollista.
- **12 vuotta täyttäneet mutta alle 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat vähintään 35 kg:** yksi tabletti päivässä, yhdessä ruuan kanssa aina kun mahdollista.

Suositteltu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -annos HIV-tartunnan riskin pienentämiseen on:

- **Aikuiset:** yksi tabletti päivässä, yhdessä ruuan kanssa aina kun mahdollista.
- **12 vuotta täyttäneet mutta alle 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat vähintään 35 kg:** yksi tabletti päivässä, 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 lääkehoitosi on tehokasta ja vähentääksesi vastustuskyvyn kehittymistä hoidolle. Älä muuta annostasi, ellei lääkäri neuvo sinua niin tekemään.
- Jos saat hoitoa HIV-infektioon, lääkäri määrää Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Katso näiden muiden retroviruslääkkeiden pakkausselosteista, miten niitä käytetään.
- Jos otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja HIV-tartunnan riskin pienentämiseen, ota Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja joka päivä, ei vain silloin, kun uskot olleesi alttiina HIV-infektiolle.

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

Jos otat enemmän Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen, ota yhteys lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan. Pidä lääkepurkki mukanas, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä olet ottanut.

Jos unohtat ottaa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja

On tärkeää, ettei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -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 Zentiva -tabletin ottamisen jälkeen, ota toinen tabletti. Sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin 1 tunnin kuluttua Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletin ottamisesta.

Älä lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottoa

- Jos otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja HIV-infektion hoitoon, tablettien käytön lopettaminen saattaa heikentää lääkärin suositteleman HIV-hoidon tehoa.
 - Jos otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja HIV-infektion riskin pienentämiseen, älä lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamista tai jätä annoksia väliin. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien käytön lopettaminen tai annosten jättäminen väliin saattaa suurentaa riskiä saada HIV-tartunta
- Älä lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tablettien ottamista keskustelematta lääkärin kanssa.**
- **Jos sinulla on hepatiitti B -infektio,** on erityisen tärkeää, ettet lopeta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -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 infektoita (heikkoon immuunijärjestelmään liittyviä infektoita), 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 infektoita 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 infekto-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 infektiioireita, 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 haittavaikutukset (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 infektiokerkyyttäsi)
- kohonneita triglyseridiarvoja (rasvahapot), kohonneita veren sappineste- tai sokerimääriä
- maksan ja haiman toimintahäiriöitä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (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 haittavaikutukset (voi esiintyä korkeintaan yhdellä tuhannesta)

- maitohappoasidoosi (ks. Mahdolliset vakavat haittavaikutukset)
- rasvamaksa
- maksatulehduksen aiheuttama ihon tai silmien keltaisuus, kutina tai haimatulehduksen aiheuttama vatsakipu
- munuaistulehdus, runsasvirtsaus 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 haittavaikutuksia tai haittavaikutukset muuttuvat vakaviksi, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Seuraavien haittavaikutusten yleisyyttä ei tiedetä.

- Luusto-ongelmat. Joillekin retroviruslääkkeiden yhdistelmiä, esimerkiksi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva -tabletteja, käyttäville potilaille voi kehittyä osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuoleminen, joka johtuu veren kulun estymisestä luuhun). Tämän tyyppisen 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.

Muut vaikutukset lapsilla

- Emtricitabiinia saaneilla lapsilla on ilmennyt hyvin yleisenä haittavaikutuksena ihon värimuutoksia, kuten
 - ihon läiskittäistä tummumista.
- Lapsilla ilmeni yleisesti punasolujen vähäisyyttä (anemiaa).
 - Tämä saattaa aiheuttaa lapselle väsymystä tai hengästymistä.

Jos havaitset jonkin näistä oireista, kerro niistä lääkärille.

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 Zentiva -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30 °C pullon avaamisen jälkeen.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sisältää

- **Vaikuttavat aineet ovat** emtricitabiini ja tenofoviiridisoproksiilifosfaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (joka vastaa 291,5 mg tenofoviiridisoproksiilifosfaattia tai 136 mg tenofoviiria).
- **Muut aineet ovat:**

Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, talkki, kolloidinen hydrofobinen piidioksidi, magnesiumstearaatti
Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli, talkki, indigokarmiini alumiinilakka (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg / 245 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa ei ole jakouurretta ja joiden mitat ovat noin 19,35 x 9,75 mm.

Pakkauskoot:

Ulkopakkauksessa on 1 pullo, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, tai ulkopakkauksessa on 3 pulloa, joissa kussakin on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Avaa pullo painamalla lapsiturvallista suljinta alaspäin ja kääntämällä sitä vastapäivään.

Jokaisessa pullossa on piigeelikuivausainetta, joka on pidettävä pullossa, koska se suojaa tabletteja. Piigeelikuivausaine on pakattu erilliseen säiliöön eikä sitä saa niellä.

Myyntiluvan haltija

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tshekki

Valmistaja

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Romania

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antavat seuraavat myyntiluvan haltijan paikalliset edustajat:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.a
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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