

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 80 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 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).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuiset ja nuoret, jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg: Yksi tabletti kerran päivässä.

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

Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -annos jää ottamatta eikä sen normaalista ottamisajankohdasta ole kulunut yli 12 tuntia, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletti on otettava mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -annoksen ottaminen myöhästyy yli 12 tuntia ja on jo melkein aika ottaa seuraava annos, unohtunutta annosta ei pidä ottaa, vaan seuraava annos on otettava normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos 1 tunnin kuluessa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ottamisesta oksennetaan, tulee ottaa toinen tabletti. Jos yli 1 tunnin kuluttua Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ottamisesta oksennetaan, toista annosta ei pidä ottaa.

Erytisryhmät

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

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

Aikuiset, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta tulee käyttää henkilöillä, joilla kreatiniinin poistuma on < 80 ml/min, vain jos mahdollisen hyödyn katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Ks. taulukko 1.

Taulukko 1: Annossuositukset aikuisille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

	HIV-1-infektion hoito
Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50-80 ml/min)	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat annoksen ottamista kerran päivässä (ks. kohta 4.4).
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).
Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min) ja hemodialyysipotilaat	Käyttöä ei suositella, koska yhdistelmätablettien käytön 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:

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

Antotapa

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

Kalvopäällysteiset tabletit voidaan liuottaa noin 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua ja ottaa sen välittömästi sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joiden HIV-1:een liittyy mutaatio

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

Potilaat, joilla on hepatiitti B- tai C-infektio

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

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

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

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

Maksasairaus

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksahäiriöitä. Tenofoviiriin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta eikä annosmuutoksia ole tarvinnut tehdä. Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Perustuen emtrisitabiinin vähäiseen maksametaboliaan ja sen poistumiseen munuaisten kautta on epäodennäköistä, että Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -annoksen muutos olisi tarpeellinen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

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

Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon aikuisilla

Munuaisiin liittyvät vaikutukset

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

Munuaisten toiminnan seuranta

On suositeltavaa, että kaikkien henkilöiden kreatiniinin poistuma lasketaan ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen käytön aloittamista HIV-1-infektion hoitoon. Henkilöillä, joilla ei ole heikentyneen munuaissairauden riskitekijöitä, suositellaan että munuaisten toimintaa (kreatiniinin poistumaa ja seerumin fosfaattia) seurataan 2–4 viikon käytön jälkeen, 3 kuukauden käytön jälkeen ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein.

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

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

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

Emtricitabine-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 Krka d.d. -valmistetta annetaan potilaille, joiden kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin. Lisäksi kliinistä hoitovastetta on seurattava tarkoin Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta saavilla potilailla, joiden annosväliä on pidennetty. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min), eikä hemodialyysia tarvitseville potilaille, koska sopivia annosmuutoksia ei voida tehdä yhdistelmätabletilta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Luustoon liittyvät vaikutukset

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

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

HIV-1-infektion hoito

Tenofoviiridisoproksiilin käytön yhteydessä on todettu luuntiheyden (*bone mineral density*, BMD) pienenemistä HIV- tai HBV-infektiopotilailla tehdyissä, enintään 144 viikkoa kestäneissä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tämä BMD:n pieneneminen yleensä korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) luutiheyden alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariskiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja potilailla, joilla on osteoporoosi tai joilla on aiemmin ollut luunmurtumia.

Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon pediatriisilla potilailla

Pediatristen potilaiden HIV-1-infektion hoidossa tenofoviiridisoproksiilin munuaisiin ja luustoon liittyviin pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyy epävarmuutta. Lisäksi munuaistoksisuuden palautuvuutta ei voida täysin varmistaa.

Monitieteellistä lähestymistapaa suositellaan, jotta voidaan arvioida emtricitabiini/tenofoviiri-yhdistelmävalmisteen käytön hyöty-riskisuhdetta, päättää tarvittavasta hoidonajasta seurannasta (mukaan lukien päätös hoidon keskeyttämisestä) ja harkita lisälääkityksen tarvetta tapauskohtaisesti.

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 hoitoa ja sitä on seurattava käytön aikana samalla tavalla kuin aikuisilla (ks. edellä).

Munuaissairauksien hoitaminen

Jos kenellä tahansa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta 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 erikoislääkäriä emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmävalmisteen käytön keskeyttämisen harkitsemiseksi. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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 Krka d.d. -valmisteen käytön aikana.

Luustoon liittyvät vaikutukset

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

Jos luuston poikkeavuuksia havaitaan tai epäillään pediatriisella potilaalla emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmävalmisteen käytön aikana, on konsultoitava endokrinologia ja/tai munuaistautien erikoislääkäriä.

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* –altistuksen jälkeen

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Opportunisti-infektiot

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

Osteonekroosi

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

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

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

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

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

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

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

Tenofoviirisoprosiilin turvallisuutta annettuna samanaikaisesti ledipasviirin/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. Tenofoviirisoprosiilin kanssa samanaikaisesti ledipasviiria/sofosbuviiria, sofosbuviiria/velpatasviiria tai sofosbuviiria/velpatasviiria/voksilapreviiria ja tehostettua HIV-proteaasinestäjää saavia potilaita tulee tarkkailla tenofoviirisoprosiiliin liittyvien haittavaikutusten varalta.

Tenofoviirisoprosiilin ja didanosiinin samanaikainen anto:

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

Kolmen nukleosidin yhdistelmähoito

Useita tapauksia virologisesta epäonnistumisesta ja resistenssin kehittymistä on raportoitu hoidon varhaisessa vaiheessa HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, kun tenofoviirisoprosiilia 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 Krka d.d. annostellaan samanaikaisesti kolmannen nukleosidianalogin kanssa.

Iäkkäät

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

Laktoosi

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

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

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

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

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

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

Muita yhteisvaikutuksia

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

Taulukko 2: Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän tai sen vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviirisoprosiiliä)
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Retroviruslääkkeet		
Proteaasin estäjät		
Atatsanaviiri/Ritonaviiri/Tenofoviirisoprosiili (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42-↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50-↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46-↑ 10) Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Atatsanaviiri/Ritonaviiri/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri/Ritonaviiri/Tenofoviirisoprosiili (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/Ritonaviiri/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Lopinaviiri/Ritonaviiri/Tenofoviirisoprosiili (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviiri/Ritonaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % (↑ 25-↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37-↑ 66)	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Lopinaviiri/Ritonaviiri/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
NRTI-lääkkeet		
Didanosiini/Tenofoviirisoprosiili	Tenofoviirisoprosiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40–60 %.	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Suurentunut systeeminen didanosiinialtistus saattaa lisätä didanosiiniiin liittyviä haittavaikutuksia. Harvinaisina

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Didanosiini/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	tapauksina on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia. Tenofoviiridisoproksiiliin 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. Samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa käytetyn pienemmän 250 mg:n didanosiiannostuksen yhteydessä on raportoitu suuria virologisten epäonnistumisten määriä useilla tutkituilla HIV-1-infektion hoidon yhdistelmillä.
Lamivudiini/tenofoviiridisoproksiili	Lamivudiini: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 %–↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44–↓ 12) C _{min} : NC Tenofoviiri: AUC: ↓ 4 % (↓ 15–↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96–↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudiinia ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi/tenofoviiridisoproksiili	Efavirentsi: AUC: ↓ 4 % (↓ 7–↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9–↑ 2) C _{min} : NC Tenofoviiri: AUC: ↓ 1 % (↓ 8–↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6–↑ 22) C _{min} : NC	Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa.
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Hepatiitti B -viruslääkkeet (HBV-lääkkeet)		
Adefoviiridipivoksiili/tenofoviiridisoproksiili	Adefoviiridipivoksiili: AUC: ↓ 11 % (↓ 14–↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13–↓ 0) C _{min} : NC Tenofoviiri: AUC: ↓ 2 % (↓ 5–↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7–↑ 6) C _{min} : NC	Adefoviiridipivoksiilia ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
Hepatiitti C -viruslääkkeet (HCV-lääkkeet)		
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/tritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % (↑ 74–↑ 121) C _{max} : ↑ 68 % (↑ 54–↑ 84) C _{min} : ↑ 118 % (↑ 91–↑ 150)	Tenofoviiridisoproksiiliin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä) ¹	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ 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>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>
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä) ¹	<p>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 ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. 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 Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 kerran päivässä)	Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41–↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41–↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43–↑ 24) Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % (↑ 77–↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56–↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137–↑ 197)	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	Ledipasviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 31–↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (↑ 74–↑ 110)	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + dolutegraviiri (50 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasviiri:	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>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>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</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 % (↑ 41–↑ 71) 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 ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 28 % (↓ 34–↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46–↓ 29)</p> <p>GS-331007²:</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin ja darunaviirin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	<p>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>tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	<p>Sofosbuviri: 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>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviriin/velpatasviirin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
	Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % (↑ 27–↑ 57) C _{min} : ↔	
Sofosbuviiiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegraviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21 % (↓ 58–↑ 48) Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 34–↑ 45) C _{max} : ↑ 46 % (↑ 39–↑ 54) C _{min} : ↑ 70 % (↑ 61–↑ 79)	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviiiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C _{max} : 38 % (↑ 14–↑ 67) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61–↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57–↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64–↓ 48) Efavirensi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Sofosbuviiirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirensin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviiirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirensia 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 Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
	Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % (↑ 68–↑ 94) C _{max} : ↑ 77 % (↑ 53–↑ 104) C _{min} : ↑ 121 % (↑ 100–↑ 143)	
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 34–↑ 46) C _{max} : ↑ 44 % (↑ 33–↑ 55) C _{min} : ↑ 84 % (↑ 76–↑ 92)	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä) ³ + darunaviiri (800 mg kerran päivässä) + ritonaviiri (100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % C _{min} : ei arvioitu GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ei arvioitu Velpatasviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % C _{max} : ↑ 72 % C _{min} : ↑ 300 % Darunaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin yhdistelmän sekä darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (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 Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
	C _{min} : ↓ 34 % Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 60 % C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C _{max} : ↑ 48 % C _{min} : ↑ 47 %	
Sofosbuviiri (400 mg kerran päivässä) + efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40–↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30–↑ 16) Efavirensi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8–↑ 45) C _{min} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ribaviiriini/tenofoviiridisoproksiili	Ribaviiriini: AUC: ↑ 26 % (↑ 20–↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11–↑ 1) C _{min} : NC	Ribaviiriinin annosta ei tarvitse muuttaa.
Herpesviruslääkkeet		
Famsikloviiri/emtrisitabiini	Famsikloviiri: AUC: ↓ 9 % (↓ 16–↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22–↑ 11) C _{min} : NC Emtrisitabiini: AUC: ↓ 7 % (↓ 13–↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20–↑ 1) C _{min} : NC	Famsikloviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini/tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiri: AUC: ↓ 12 % (↓ 16–↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22–↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12–↓ 9)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET		
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/tenofoviiridisoproksiili	Norgestimaatti: AUC: ↓ 4 % (↓ 32–↑ 34)	Norgestimaatin/etinyyliestradiolin annosta ei tarvitse

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
	C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27–↑ 24) C _{min} : NC Etinyyliestradioli: AUC: ↓ 4 % (↓ 9–↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13–↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9–↑ 6)	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 sofosbuviirin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

² Sofosbuviirin tärkein verenkierrassa oleva metaboliitti.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Sen vuoksi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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 Krka d.d. -valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

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

Hedelmällisyys

Tietoja emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla.

Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Ihmisille tulee kuitenkin kertoa, että huimausta on raportoitu sekä emtrisitabiini- että tenofoviiridisoproksiili-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset, joiden ainakin mahdollisesti oletetaan liittyvän emtrisitabiiniin ja 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: Taulukko yhteenveto emtrisitabiiniin ja tenofoviiridisoproksiiliin liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Veri ja imukudos:</i>		
Yleiset:	neutropenia	
Melko harvinaiset:	anemia ²	
<i>Immuunijärjestelmä:</i>		
Yleiset:	allerginen reaktio	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen:</i>		
Hyvin yleiset:		hypofosfatemia ¹
Yleiset:	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinaiset:		hypokalemia ¹
Harvinaiset:		maitohappoasidoosi
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>		
Yleiset:	unettomuus, epänormaali unet	
<i>Hermosto:</i>		
Hyvin yleiset:	päänsärky	huimaus
Yleiset:	huimaus	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>		
Hyvin yleiset:	ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	kohonnut amylaasi, mukaan lukien haiman amylaasi, kohonnut seerumin lipaasi, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:		haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>		

Esiintyvyys	Emtrisitabiini	Tenofoviirisiproksiili
Yleiset:	seerumin ASAT-arvojen suurentuminen ja/tai seerumin ALAT-arvojen suurentuminen, hyperbilirubinemia	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:		maksasteatoosi ² , hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudosis:</i>		
Hyvin yleiset:		ihottuma
Yleiset:	vesikulobulloosinen ihottuma, pustuloosinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, urtikaria, ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio) ²	
Melko harvinaiset:	angioedeema ³	
Harvinaiset:		angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>		
Hyvin yleiset:	kohonnut kreatiinikinaasi	
Yleiset:		luuntiheyden pieneneminen
Melko harvinaiset:		rabdomyolyyysi ¹ , lihasheikkous ¹
Harvinaiset:		osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{1,3} , myopatia ¹
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>		
Melko harvinaiset:		kohonnut kreatiniini, proteinuria, proksimaalinen tubulopatia, mukaan lukien Fanconin oireyhtymä
Harvinaiset:		munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) ³ , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>		
Hyvin yleiset:		astenia
Yleiset:	kipu, astenia	

¹ Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviirisiproksiiliin 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 tenofoviirisiproksiiliin laajennetun saatavuuden ohjelmassa tenofoviirisiproksiiliin osalta. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui emtrisitabiinille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 1 563) ja tenofoviirisiproksiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 7 319).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Heikentynyt munuaisten toiminta: Koska Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. voi aiheuttaa munuaisvaurioita, munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4). Proksimaalinen tubulopatia korjautui tai lieveni yleensä tenofoviirisiproksiiliin lopettamisen jälkeen. Joillakin HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla kreatiniinin poistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviirisiproksiiliin lopettamisesta huolimatta. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasolla munuaisten riskitekijöitä, edennyttä HIV-infektio tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi puutteellisesti korjautuvan munuaisten toiminnan riski tenofoviirisiproksiiliin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

Maitohappoasidoosi: Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu, kun tenofoviirisiproksiilia 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 tenofoviirisoprosiilihoidon aikana.

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

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

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

Pediatriset potilaat

Emtrisitabiiniin liittyvien haittavaikutusten arviointi perustuu kolmesta pediatrisesta tutkimuksesta (n = 169) saatuihin kokemuksiin. Näissä tutkimuksissa hoitoa saamattomia (n = 123) ja hoitoa saaneita (n = 46) pediatrisia 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 Krka d.d. -valmisteella hoidettavilla aikuisilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -valmistetta ei suositella sellaisten alle 18-vuotiaiden henkilöiden hoitoon, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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 tukihoido.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

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

Resistenssi

In vitro: Resistenssiä on todettu *in vitro* ja joillakin HIV-1 tartunnan saaneilla potilailla emtrisitabiinin aiheuttaman M184V/I-mutaation tai tenofoviirin aiheuttaman K65R-mutaation seurauksena.

Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-mutaatio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta ne säilyttivät herkkyytensä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille. K65R mutaatio voi valikoitua myös abakaviirilla tai didanosiinilla ja se aiheuttaa alentuneen herkkyyden näille lääkaineille sekä lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille. Tenofoviiridisoprosiilia 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 herkkyyden 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, herkkyyden tenofoviiridisoprosiilille oli heikentynyt.

In vivo – HIV-1-infektion hoito: Potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkaineita, suoritetussa avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) tehtiin genotyypin määrittäminen plasman HIV-1-isolaateille kaikilta potilailta, joilla oli vahvistettu HIV RNA > 400 kopiota/ml viikoilla 48, 96 tai 144, tai tutkimuslääkkeen ennen aikaisella lopettamishetkellä. Tilanne viikolla 144:

- M184V/I-mutaatio ilmaantui 2:een 19:sta (10,5 %) isolaatista, jotka analysoitiin potilaista emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili/efavirentsi-ryhmässä, ja 10:een 29:stä (34,5 %) isolaateista, jotka analysoitiin lamivudiini/tsidovudiini/efavirentsi-ryhmästä (p-arvo < 0,05, Fisherin tarkka testi, jossa verrattiin emtrisitabiini+tenofoviiridisoprosiiliryhmää lamivudiini/tsidovudiiniryhmään kaikkien potilaiden keskuudessa).
- Yksikään analysoitu virus ei sisältänyt K65R- tai K70E-mutaatiota.
- Genotyypistä resistenssiä efavirentsiin, pääasiassa K103N-mutaatiota, ilmaantui virukseen 13:lla 19:sta (68 %) potilaasta emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili/efavirentsi-ryhmässä ja 21:llä 29:stä (72 %) potilaasta vertailuryhmässä.

Kliiniset tiedot

Avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) HIV-1-tartunnan saaneet aikuiset potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkaineita, saivat joko kerran päivässä emtrisitabiinia, tenofoviiridisoprosiilia ja efavirentsiä (n = 255) tai kiinteän yhdistelmän lamivudiinia ja tsidovudiinia kahdesti päivässä ja efavirentsiä kerran päivässä annettuna (n = 254). Potilaille emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmässä annettiin emtrisitabiinia, tenofoviiridisoprosiilia ja efavirentsiä viikosta 96 viikkoon 144. Tutkimuksen lähtötasolla plasman HIV-1 RNA:n (5,02 ja 5,00 log₁₀ kopiota/ml) ja CD4-solumäärän (233 ja 241 solua/mm³) mediaanit olivat samanlaiset satunnaistetuissa ryhmissä. Tutkimuksen ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma oli HIV-1 RNA-pitoisuuden lasku varmistetusti < 400:aan kopiota/ml ja pysyminen sillä tasolla 48 viikon aikana. 144 viikon sekundaarisissa tehokkuusanalyseissa tutkittiin niiden potilaiden osuus, joiden HIV-1 RNA-pitoisuus oli < 400 tai < 50 kopiota/ml, sekä CD4-solumäärän muutosta lähtötasosta.

48-viikon ensisijaisen päätetapahtuman tulokset osoittivat emtrisitabiinin, tenofoviiridisoprosiilin 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, tenofoviiridisoprosiilia ja efavirentsiä annettiin HIV-1-tartunnan saaneille potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkaineita

	GS-01-934 48 viikon hoito		GS-01-934 144 viikon hoito	
	Emtrisitabiini+ tenofoviiridisoprosiili- + efavirentsi	Lamivudiini+ tsidovudiini+ efavirentsi	Emtrisitabiini+ tenofoviiridisoprosiili + efavirentsi*	Lamivudiini+ tsidovudiini+ efavirentsi
HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml (TLOVR)	84 % (206:lla 244:stä)	73 % (177:llä 243:sta)	71 % (161:llä 227:stä)	58 % (133:lla 229:stä)

p-arvo	0,002**		0,004**	
%-ero (95 %CI)	11 % (4 %-19 %)		13 % (4 %-22 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml (TLOVR)	80 % (194:llä 244:stä)	70 % (171:llä 243:sta)	64 % (146:lla 227:stä)	56 % (130:llä 231:stä)
p-arvo	0,021**		0,082**	
%-ero (95 %CI)	9 % (2 %-17 %)		8 % (-1 %-17 %)	
CD4-solumäärän muutoksen keskiarvo lähtötasosta (solua/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-arvo	0,002 ^a		0,089 ^a	
Ero (95 %CI)	32 (9-55)		41 (4-79)	

* Potilaille, jotka saivat emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirensia, annettiin emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiili ja efavirensia 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 lääkaineilla 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).

Pediatriset potilaat

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

HIV-1-infektion hoito pediatriassa potilailla

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

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

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

Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia, 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 tenofoviiridisoprosiilia 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 pediatrisilla potilailla. Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia, 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 pediatrisesta 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).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Bioekvivalenssi yhden emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoprosiilia sisältävän kalvopäällysteisen tabletin sekä yhden emtrisitabiini 200 mg kovan kapselin ja yhden tenofoviiridisoprosiili 245 mg kalvopäällysteisen tabletin välillä on varmistettu kerta-annoksen jälkeen paastonneilla terveillä henkilöillä. Kun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoprosiilin yhdistelmä annostellaan suun kautta terveille henkilöille, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoprosiili imeytyvät nopeasti ja tenofoviiridisoprosiili muuntuu tenofoviiriksi. Paaston jälkeen emtrisitabiinin ja tenofoviirin

huippupitoisuudet seerumissa todetaan 0,5-3 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Ruoan kanssa annostellun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän jälkeen tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin noin kolme varttia myöhemmin ja tenofoviirin AUC nousi noin 35 % ja C_{max} noin 15 % runsasrasvaisen tai kevyen aterian jälkeen verrattuna paaston jälkeiseen tilanteeseen. Tenofoviirin imeytymisen optimoimiseksi on suositeltavaa, että Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. otetaan mieluiten ruoan kanssa.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokineetiikasta on käytettävissä rajallista tietoa annosteltuna samanaikaisesti erillisinä valmisteina tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmänä 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 lähtötilan 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 ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän 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 hemodialyysia vaativa loppuvaiheen munuaistauti (End Stage Renal Disease, ESRD), dialyysien välisenä aikana emtrisitabiinialtistukset nousivat huomattavasti 72 tunnin sisällä 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$:aan ja tenofoviirialtistukset 48 tunnin sisällä 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$:aan.

Pieni kliininen tutkimus suoritettiin emtrisitabiiniin yhdistetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuuden, antiviraalisen aktiivisuuden ja farmakokineetiikan 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)farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia varten ei ole saatavilla tietoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta

Emtrisitabiinin jatenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu tutkittavilla, joilla maksan toiminta on heikentynyt.

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

Tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena tutkittaville, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta Child–Pugh–Turcotte (CPT) -asteikon mukaan eriasteista maksan toiminnan heikentymistä. Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla henkilöillä, mikä viittaa siihen, että näillä henkilöillä annosta ei tarvitse muuttaa. Tenofoviirin C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvot (variaatiokerroin %) olivat vastaavasti 223 (34,8 %) ng/ml ja 2 050 (50,8 %) ng•h/ml normaaleilla henkilöillä ja 289 (46,0 %) ng/ml ja 2 310 (43,5 %) ng•h/ml tutkittavilla, joilla oli kohtalainen maksan toiminnan heikentyminen ja 305 (24,8 %) ng/ml ja 2 740 (44,0 %) ng•h/ml tutkittavilla, joilla oli vaikea maksan toiminnan heikentyminen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Emtrisitabiini: Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset emtrisitabiinistä 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 pediatrien 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 lymfomakokeessa, epäselviä yhdessä Ames-kokeessa käytetyistä kannoista sekä heikosti positiivisia UDS-testissä rotan primaarisissa hepatosyyteissä. Se oli kuitenkin negatiivinen *in vivo* hiiren luuytimen mikronukleuskokeessa.

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

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

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä: Näiden kahden aineosan yhdistelmällä tehdyissä, enintään kuukauden kestäneissä 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:

Esigelatinoitu tärkkelys
Kroskarmelloosinatrium

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumstearyyli-fumaraatti
Steariinihappo

Tabletin päällys:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto-aika

3 vuotta.

Kesto-aika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa, herkkä kosteudelle ja valolle.

HDPE-purkki

Säilytä alle 30°C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna, herkkä kosteudelle ja valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaukset

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

Pakkauskoot: 28 x 1 ja 84 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Läpipainopakkaukset

28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti: EU/1/17/1182/001

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

Purkki

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 huhtikuu 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6 tammikuu 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet 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 sovittujen 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).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUSTEN JA PURKIN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

läpipainopakkaus:

28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
84 kalvopäällysteistä tablettia

purkki:

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Purkki

Kestoaika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta.
Avaamisen päivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

läpipainopakkaus:

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

purkki:

Säilytä alle 30 °C.

Pida purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

läpipainopakkaus:

28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti: EU/1/17/1182/001

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

purkki:

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

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kesto aika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta.

Avaamisen päivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat 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 Krka d.d. on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletteja
3. Miten Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, *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 Krka d.d. -tabletteja käytetään ihmisen immuunikatovirusinfektion 1 (HIV-1) hoitoon aikuisilla.**
- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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 Krka d.d. -tabletteja tulee aina käyttää yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletteja voidaan antaa samalla annostuksella erikseen annettavan emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin sijasta.

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

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

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

→ Jos tämä koskee sinua, kerro välittömästi asiasta lääkärille.

Varoitukset ja varotoimenpiteet

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tableteilla saattaa olla vaikutus munuaisiisi.** Ennen hoitoa ja hoidon aikana lääkäri saattaa määrätä verikokeita mitatakseen munuaistesi toiminnan. Kerro lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut munuaissairaus tai kokeet ovat osoittaneet munuaisten toimintahäiriöitä. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletteja ei pidä antaa nuorille, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä. Jos sinulla on ongelmia munuaisten kanssa, lääkäri saattaa neuvoa sinua lopettamaan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tablettien ottamisen, tai jos sinulla jo HIV-infektio, ottamaan Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletteja harvemmin. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletteja ei suositella, jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai käyt dialyysissä.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sairastat osteoporoosia, sinulla on aiemmin ollut luunmurtuma tai sinulla on luustoon liittyviä häiriöitä.**
- **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.

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

Kaiken kaikkiaan tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiinkin aikuisilla ja lapsilla ei ole varmuutta.

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

Lapset ja nuoret

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletteja ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaiden lasten

hoitoon.

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -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 proteaasinestäjiin kuuluvaa viruslääkettä, lääkäri voi määrätä verikokeita munuaisten toiminnan tarkkailemiseksi huolellisesti.

On myös tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät ledipasviirin ja sofosbuviirin, sofosbuviirin ja velpatasviirin tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää hepatiitti C -infektion hoitoon.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tablettien ottaminen muiden didanosiiinia sisältävien lääkkeiden kanssa (HIV-infektion hoitoon): Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tablettien otto muiden didanosiiinia sisältävien viruslääkkeiden kanssa voi nostaa didanosiiinin pitoisuuksia veressä 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 tenofoviirin 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 Krka d.d. ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää laktoosia

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää natriumia

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

3. Miten Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletteja otetaan

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

Suositteltu annos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletteja 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 lääketoitosi on tehokasta ja vähentääksesi vastustuskyvyn kehittymistä hoidolle. Älä muuta annostasi, ellei lääkäri neuvo sinua niin tekemään.
- Lääkäri määrää Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletteja yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Katso näiden muiden retroviruslääkkeiden pakkausselosteista, miten niitä käytetään.

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

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

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

Jos unohdat ottaa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tabletteja

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

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

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

Jos lopetat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -tablettien oton

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

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

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

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset:

- **Maitohappoasidoosi** (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä) on harvinainen mutta mahdollisesti hengenvaarallinen haittavaikutus. Maitohappoasidoosia esiintyy enemmän naisilla, etenkin ylipainoisilla naisilla, ja henkilöillä, joilla on maksasairaus. Seuraavat voivat olla maitohappoasidoosin merkkejä:
 - syvä, nopea hengitys
 - uneliaisuus
 - pahoinvointi, oksentelu
 - vatsakipu.→ **Jos epäilet, että sinulla on maitohappoasidoosi, hakeudu välittömästi hoitoon.**
- **Kaikki tulehdusten ja infektioiden merkit.** Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aiemmin todettu opportunistisia infektioita (heikkoon immuunijärjestelmään liittyviä infektioita), aiempien infektioiden tulehdusten merkkejä ja oireita voi ilmetä pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy paremmin taistelemaan infektioita vastaan, joita on voinut olla ilman näkyviä oireita.
- **Autoimmuunisairauksia**, joissa immuunijärjestelmä hyökkää terveitä kudoksia vastaan, saattaa

myös ilmetä, kun aloitat lääkkeiden käytön HIV-infektion hoitoon. Autoimmuunisairauksia saattaa ilmetä useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta. Tarkkaile kaikkia infektiioireita 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 kreatiiniakivaasi.

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 läikykäs ihon tummuminen
- muut allergiset reaktiot, kuten hengityksen vinkuna, turvotus ja pyörtyys
- luukato.

Kokeet voivat myös osoittaa:

- alhaisia valkoverisolumääriä (alhainen valkoverisolumäärä voi lisätä infektiöherkkyyttäsi)
- 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 emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää, käyttäville potilaille voi kehittyä osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuoleminen, joka johtuu veren kulun estymisestä luuhun). Tämäntyyppisen 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

- Emtrisitabiinia 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 Krka d.d. -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Läpipainopakkaukset

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

Purkki

Säilytä alle 30°C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle ja valolle.

Kesto aika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta.

Lääkkeitä ei pidä 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 Krka d.d. sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (joka vastaa 300,7 mg tenofoviiridisoproksiilisuksinaattia tai 136 mg tenofoviiria).

- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: esigelatinoitu tärkkelys, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, natriumstearyylifumaraatti, steariinihappo.

Tabletin päällyys: hypromelloosi 5 cP, titaanidioksidi (E171), makrogoli, indigokarmiini (E132). Ks. kohta 2 ”Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää laktoosia ja natriumia”,

”Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. on saatavana pahvikoteloissa, joissa on 28 x 1 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

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

