

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviirisoproksiilia (joka vastaa 291,22 mg tenofoviirisoproksiilifosfaattia tai 136 mg tenofoviiriä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli se on käytännössä natriumiton.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vihreä tai vaaleanvihreä, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”E T” ja jonka toinen puoli on sileä. Koko noin 18 mm x 10 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HIV-1-infektion hoito:

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva on tarkoitettu myös sellaisten HIV-1-tartunnan saaneiden 12 – < 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, joilla on NRTI-resistenssi tai toksisuuksia, joiden vuoksi ensilinjan lääkevalmisteita ei voi käyttää (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

HIV-infektion hoito aikuisilla ja nuorilla, jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg: Yksi tabletti kerran päivässä.

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

35 kg: Yksi tabletti kerran päivässä.

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

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

Erityisryhmät

lääkkäät potilaat: 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 Teva -valmistetta tulee käyttää henkilöillä, joilla kreatiniinin poistuma (CrCl) on < 80 ml/min vain, jos mahdollisen hyödyn katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Ks. taulukko 1.

Taulukko 1: Annossuositukset aikuisille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

	HIV-1-infektion hoito	Altistusta e deltävä estohoito
Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50-80 ml/min)	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -annoksen ottamista kerran päivässä (ks. kohta 4.4).	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -annoksen ottamista kerran päivässä potilailla, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on 60–80 ml/min. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, koska sitä ei ole tutkittu tällä ryhmällä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 30–49 ml/min)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -annoksen ottamista 48 tunnin välein suositellaan perustuen emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin kerta-annosten farmakokineettisten tietojen mallinnukseen potilailla,	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmisteen käyttöä ei suositella tälle ryhmälle.

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

Pediatriset potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmistetta ei suositella sellaisten HIV-1-tartunnan saaneiden alle 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoitoon, 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 turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.2).

Antotapa

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmisteen voi liuottaa noin 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua. Seos on juotava välittömästi liuottamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

HIV:n tarttuminen:

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartuntariskiä ei voida täysin pois sulkea. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Potilaat, joiden HIV-1:een liittyy mutaatio

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

Yleinen HIV-1:n ehkäisystrategia

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

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

Resistenssiriski toteamattoman HIV-1-infektion yhteydessä:

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

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

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

Sitoutumisen tärkeys:

Henkilöitä, joilla ei ole HIV-1-infektiota, on kehoitettava sitoutumaan tiukasti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmisteen suositeltuun annostusaikatauluun. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -hoidon teho HIV-1-tartuntariskin pienentämisessä on voimakkaasti riippuvainen hoitoon sitoutumisesta, joka osoitetaan mitattavina lääkepitoisuuksina veressä.

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.

Emtricitabiini- ja tenofoviirisoproksiiilyhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa HBV- tai HCV-tartunnan saaneiden potilaiden altistusta edeltävässä estohoidossa ei ole osoitettu.

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -hoidon lopettamiseen potilailla, joilla on HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen. Potilaita, joilla on HBV-infektio ja jotka lopettavat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -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

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

disoproxil Teva -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

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

Munuaisten toiminnan seuranta

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

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 emtricitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmää 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 Teva -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 Teva -hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Emtricitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmähoidon 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 tenofoviirisoprosiilia yhdistelmänä emtricitabiinin kanssa 24 tunnin välein, tenofoviiri-altistus oli 2-4 kertaa suurempi ja munuaisten toiminta heikentyi (ks. kohta 5.2). Siksi hyöty-riskiarviointi pitää tehdä huolellisesti, kun Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -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 Teva -valmistetta saavilla potilailla, joiden annosväliä on pidennetty. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min), eikä hemodialyysiä tarvitseville potilaille, koska sopivia annosmuutoksia ei voida tehdä yhdistelmätabletilta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisoireiden hoitaminen altistusta edeltävässä estohoidossa:

Emtricitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää ei ole tutkittu henkilöillä, joilla ei ollut HIV-1-infektiota ja joiden kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, minkä vuoksi sitä ei suositella käytettäväksi tälle ryhmälle. Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin poistuma on laskenut arvoon < 60 ml/min kenellä tahansa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmistetta altistusta edeltävään estohoitoon saavalla potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -hoidon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on laskenut arvoon < 60 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut arvoon < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Luustoon liittyvät vaikutukset:

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

HIV-1-tartunnan saaneet potilaat:

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva altistusta edeltävässä estohoidossa:

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

Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon pediatriisilla potilailla

Tenofoviiridisoproksiilin pitkäaikaisiin munuais- ja luutoksisiin vaikutuksiin liittyy epävarmuutta. Lisäksi munuaistoksisuuden palautuvuutta ei voida täysin varmistaa. Tämän vuoksi suositellaan monitieteellistä lähestymistapaa, jotta voidaan asianmukaisesti arvioida hoidon hyötyriskisuhdetta tapauskohtaisesti, päättää tarvittavasta hoidonajasta seurannasta (mukaan lukien päätös hoidon keskeyttämisestä) ja harkita lisälääkityksen tarve.

Munuaisiin liittyvät vaikutukset:

Munuaisiin liittyviä häiritseviä vaikutuksia, 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 hoidon aikana samalla tavalla kuin HIV-1-tartunnan saaneilla aikuisilla (ks. edellä).

Munuaisoireiden hoitaminen

Jos kenellä tahansa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -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 erikoislääkärinä hoidon keskeyttämisen harkitsemiseksi.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva –hoidon keskeyttämistä on myös harkittava munuaisten toiminnan jatkuvan heikkenemisen yhteydessä, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden riski

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmisteen käyttöä ei suositella pediatriisille potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -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 Teva-hoidon aikana.

Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiili saattaa aiheuttaa luuntiheyden pienenemistä. Tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien luuntiheyden muutosten vaikutuksia luuston pitkäaikaiseen terveyteen ja myöhempään murtumariskiin ei tällä hetkellä tunneta (ks. kohta 5.1). Jos luuston poikkeavuuksia havaitaan tai epäillään pediatriisilla potilailla, on konsultoitava endokrinologia ja/tai munuaistautien erikoislääkärinä.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että 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 toimintahäiriöt in utero -altistuksen jälkeen

Nukleosidi-/nukleotidianalogit voivat mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosiniä ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille in utero ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä. Näitä on esiintynyt pääosin tsidovudiinia sisältävien hoitojen yhteydessä. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat olleet hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoissa tapauksissa. Toistaiseksi ei tiedetä ovatko nämä neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä löydökset on pidettävä mielessä sellaisten lasten kohdalla, jotka ovat kohdussa altistuneet nukleosidi- tai nukleotidianalogeille ja joilla todetaan vaikeita kliinisiä löydöksiä (etenkin neurologisia löydöksiä), joiden etiologiaa ei tunneta. 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 jiroveciin aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

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

Opportunisti-infektiot

Koska emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmää 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 Teva -valmisteen käyttöä tulee välttää, jos samanaikaisesti on käytössä nefrotoksisia lääkevalmisteita tai niitä on käytetty äskettäin (ks. kohta 4.5). Munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain, jos on pakko käyttää samanaikaisesti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmistetta ja nefrotoksisia lääkkeitä.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa suuri annos tai useita ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet) HIV-1-infektiopotilailla, jotka saavat tenofoviirisoprosiilihoitoa ja joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä. Jos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -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 ritonaviriin 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 Teva -valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti muiden emtrisitabiinia, tenofoviirisoprosiilia, tenofoviiralafenamidia tai muita sytidiiniana logeja, kuten lamivudiinia, sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmistetta ei pitäisi annostella 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 (ritonaviria 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.

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

Kolmen nukleosidin yhdistelmähoito

Useita tapauksia virologisesta epäonnistumisesta ja resistenssin kehittymistä on raportoitu hoidon varhaisessa vaiheessa HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, kun tenofoviirisoprosiilia yhdistettiin lamivudiiniin ja abakaviiriin, ja lamivudiiniin ja didanosiiniiin kerran päivässä annettuna. Lamivudiini on rakenteellisesti hyvin paljon emtrisitabiiniin kaltainen ja näiden kahden lääkeaineen farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka ovat myös samankaltaiset. Tästä syystä vastaavia ongelmia saattaa ilmetä, mikäli emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmää annostellaan samanaikaisesti kolmannen nukleosidianalogin kanssa.

Iäkkäät

Emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmää ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla. Yli 65-vuotiailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmistetta iäkkäille.

Apuaineet

Emtricitabine/tenofovir disoproxil Teva sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Koska tämä yhdistelmävalmiste sisältää sekä emtrisitabiinia että tenofoviirisoprosiilia, kaikkia näitä lääkeaineita erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös tämän yhdistelmävalmisteen yhteydessä. Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Emtrisitabiiniin ja tenofoviiriin vakaan tilan farmakokinetiikka ei muuttunut, kun emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia annosteltiin yhdessä, verrattuna tilanteeseen, jossa kutakin vaikuttavaa ainetta annosteltiin yksinään.

In vitro -tutkimukset ja kliinisten farmakokineettisten yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että riski CYP450-välitteisille yhteisvaikutuksille on alhainen, kun emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Emtrisitabiiniin ja tenofoviirisoprosiin kiinteää yhdistelmää ei pidä antaa samanaikaisesti muiden emtrisitabiinia, tenofoviirisoprosiilia, tenofoviirialafenamidia tai sytidiinianalogeja (esim. lamivudiinia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmää ei saa annostella samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

Didanosiiini: Emtrisitabiiniin ja tenofoviirisoprosiin yhdistelmän ja didanosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 2).

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet: Koska emtrisitabiini ja tenofoviiri poistuvat ensisijassa munuaisten kautta, emtrisitabiiniin ja tenofoviirisoprosiin yhdistelmän samanaikainen anto sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka heikentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä (esim. sifodoviiri), voi lisätä emtrisitabiiniin, tenofoviiriin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuutta seerumissa.

Emtrisitabiiniin ja tenofoviirisoprosiin yhdistelmän käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten

lääkevalmisteiden kanssa, tai näitten äskettäisen käytön jälkeen, on vältettävä. Joitakin esimerkkejä tällaisista lääkeaineista ovat aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri ja interleukiini-2 (ks. kohta 4.4).

Muita yhteisvaikutuksia

Alla olevassa taulukossa 2 esitetään kiinteän emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän sekä sen sisältämien yksittäisten 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: Kiinteän emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän tai sen vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet terapia-alueen mukaan	Vaikutus lääkepitoisuuksiin: AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräiset prosentuaaliset muutokset sekä 90 % luottamusvälit, jos saatavilla (mekanismi)	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtrisitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Antiretroviraaliset lääkkeet		
Proteasiinin estäjät		
Atatsanaviiri/Ritonaviiri/Tenofoviiridisoproksiili (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42-↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50-↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46-↑ 10) Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Ei suosituksia annosten muuttamiseksi. Lisääntynyt altistus tenofovirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Atatsanaviiri/Ritonaviiri/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri/Ritonaviiri/Tenofoviiridisoproksiili (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Ei suosituksia annosten muuttamiseksi. Lisääntynyt altistus tenofovirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/Ritonaviiri/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Lopinaviiri/Ritonaviiri/Tenofoviiridisoproksiili (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviiri/Ritonaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % (↑ 25-↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37-↑ 66)	Ei suosituksia annosten muuttamiseksi. Lisääntynyt altistus tenofovirille 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		
Didanosiiini/Tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiiinin systeemistä altistusta 40–60 %.	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän ja didanosiiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).
Didanosiiini/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Suurentunut systeeminen didanosiiinialtistus saattaa suurentaa didanosiiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.
Lamivudiini/Tenofoviiridisoproksiili	Lamivudiini: AUC: ↓ 3 % (↓ 8% - ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 - ↓ 12) C _{min} : NC Tenofoviiri: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 - ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 - ↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudiinia ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiili-yhdistelmää 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 emtrisitabiinin ja tenofoviirin yhdistelmää ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
Hepatiitti C (HCV) -viruslääkkeet		
Ledipasviiri/Sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + Atatsanaviiri/Ritonaviiri (300 mg/100 mg q.d.) + Emtrisitabiini/Tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96% (↑ 74 - ↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54 - ↑ 84) C _{min} : ↑ 118% (↑ 91 - ↑ 150) Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 34 - ↑ 49) Atatsanaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% (↑ 45 - ↑ 84) Ritonaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% (↑ 27 - ↑ 64) Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% (↑ 37 - ↑ 58) C _{min} : ↑ 47% (↑ 38 - ↑ 57)	Tenofoviiridisoprosiiliin, ledipasviirin/sofosbuviirin ja atatsanaviirin/ritonaviirin yhdistelmäkäytön aiheuttama tenofoviiripitoisuuden nousu plasmassa saattaa lisätä tenofoviiridisoprosiiliin liittyvien haittavaikutusten (myös munuaishäiriöiden) määrää. Tenofoviiridisoprosiilin yhteiskäytön turvallisuutta ledipasviirin/sofosbuviirin sekä farmakokinetiikkaa tehostavan lääkkeen (esim. ritonaviiri tai kobisistaatti) kanssa ei ole osoitettu. Jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä, tätä yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toimintaa tiheästi valvoen (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/Sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + Darunaviiri/Ritonaviiri (800 mg/100 mg q.d.) + Emtrisitabiini/Tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27% (↓ 35 - ↓ 18) C _{max} : ↓ 37% (↓ 48 - ↓ 25) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Tenofoviiridisoprosiiliin, ledipasviirin/sofosbuviirin ja darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmäkäytön aiheuttama tenofoviiripitoisuuden nousu plasmassa saattaa lisätä tenofoviiridisoprosiiliin liittyvien haittavaikutusten (myös munuaishäiriöiden) määrää. Tenofoviiridisoprosiilin yhteiskäytön turvallisuutta ledipasviirin/sofosbuviirin sekä farmakokinetiikkaa tehostavan lääkkeen (esim. ritonaviiri tai

	<p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 - ↑ 63) Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 50% (↑ 42 - ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 - ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 - ↑ 70)</p>	<p>kobisistaatti) kanssa ei ole osoitettu. Jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä, tätä yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toimintaa tiheästi valvoen (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Ledipasviiri/Sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirentsi/Emtrisitabiini/Tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg//245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 - ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 - ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 - ↑ 24) Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: 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)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Ledipasviiri/Sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + Emtrisitabiini/Rilpiviriini/Tenofoviiridisoproksiili (200 mg/20 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔</p>	<p>Ei suosituksia annosten säätämiseksi. Tavallista suurempi tenofoviirialtistus voi mahdollisesti lisätä tenofoviiridisoproksiiliin liittyviä haittavaikutuksia, myös munuaisten toimintahäiriöitä. Munuaistoimintaa on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).</p>

	<p>C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40% (↑ 31 - ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 - ↑ 110)</p>	
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + dolutegraviiri (50 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % (↑ 59– ↑ 71) C_{max}: ↑ 61 % (↑ 51– ↑ 72) C_{min}: ↑ 115 % (↑ 105– ↑ 126)</p>	<p>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).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 37– ↑ 49) Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % (↑ 123– ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 41– ↑ 71) C_{min}: ↑ 301 % (↑ 257– ↑ 350) Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20– ↑ 61) Ritonaviiri:</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>AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29 % (↑ 15– ↑ 44) Emtrisitabiini: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ Cmax: ↑ 55 % (↑ 43– ↑ 68) Cmin: ↑ 39 % (↑ 31– ↑ 48)</p>	
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 28 % (↓ 34– ↓ 20) Cmax: ↓ 38 % (↓ 46– ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24 % (↓ 35– ↓ 11) Cmin: ↔ Darunaviiri: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % (↑ 33– ↑ 44) Cmax: ↑ 55 % (↑ 45– ↑ 66) Cmin: ↑ 52 % (↑ 45– ↑ 59)</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin ja darunaviirin/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) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↓ 29 % (↓ 36– ↓ 22) Cmax: ↓ 41 % (↓ 51– ↓ 29) GS-331007²:</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviirin/velpatasviirin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä</p>

	<p>AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30 % (↓ 41– ↓ 17) Cmin: ↑ 63 % (↑ 43– ↑ 85) Lopinaviiri: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ Cmax: ↑ 42 % (↑ 27– ↑ 57) Cmin: ↔</p>	<p>tenofoviirisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviirisoprosiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviirisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Raltegraviiri: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21 % (↓ 58– ↑ 48) Emtrisitabiini: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 34– ↑ 45) Cmax: ↑ 46 % (↑ 39– ↑ 54) Cmin: ↑ 70 % (↑ 61– ↑ 79)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviirisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri</p>	<p>Sofosbuviiri:</p>	<p>Sofosbuviirin ja velpatasviirin</p>

<p>(400 mg / 100 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>AUC: ↔ Cmax: 38 % (↑ 14– ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61– ↓ 43) Cmax: ↓ 47 % (↓ 57– ↓ 36) Cmin: ↓ 57 % (↓ 64– ↓ 48) Efavirentsi: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % (↑ 68– ↑ 94) Cmax: ↑ 77 % (↑ 53– ↑ 104) Cmin: ↑ 121 % (↑ 100– ↑ 143)</p>	<p>yhdistelmän sekä efavirentsin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirentsia sisältävien hoitojen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/ripliviriini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ripliviriini: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 34– ↑ 46) Cmax: ↑ 44 % (↑ 33– ↑ 55)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>

<p>Sofosbuviiiri/velpatasviiri/ voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä)¹³ + darunaviiri (800 mg kerran päivässä) + ritonaviiri (100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ei arvioitu GS-331007²: 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}: ↔ 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 %</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviiirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin 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 (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiiri (400 mg q.d.) + Efavirentsi/Emtrisitabiini/Tenofoviiridi soproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 - ↑ 10) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 - ↑ 16) Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 - ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	<p>Annosmuutosta ei tarvita.</p>
<p>Ribaviriini/Tenofoviiridisoproksiili</p>	<p>Ribaviriini: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 - ↑ 32) C_{max}: ↓ 5 % (↓ 11 - ↑ 1) C_{min}: NC</p>	<p>Ribaviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p>Herpesviruslääkkeet</p>		

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	Famsikloviinin annosta ei tarvitse muuttaa.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini/Tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiri: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 - ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 - ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 - ↓ 9)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET		
Norgestimaatti/Etinyyliestradioli/ Tenofoviiridisoproksiili	Norgestimaatti: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 - ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 - ↑ 24) C _{min} : NC Etinyyliestradioli: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 - ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 - ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 - ↑ 6)	Norgestimaatti/ etinyyliestradioli-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Takrolimuusi/Tenofoviiridisoproksiili/ Emtrisitabiini	Takrolimuusi: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 - ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 - ↑ 9) C _{min} : NC Emtrisitabiini: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 - ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 - ↓ 5) C _{min} : NC Tenofoviiri: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 - ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 - ↑ 27) C _{min} : NC	Takrolimuusin annosta ei tarvitse muuttaa.
HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET		
Metadoni/Tenofoviiridisoproksiili	Metadoni: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 - ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 - ↑ 14) C _{min} : NC	Metodonin annosta ei tarvitse muuttaa.

NC = not calculated, ei ole laskettu

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

² Sofosbuviirin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

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

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). Näin ollen emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän 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 vastasyntyneisiin/imeväisiin. Näin ollen emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

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

Hedelmällisyys

Tietoja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän vaikutuksista ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin aiheuttavan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille on kerrottava, että huumausta on raportoitu sekä emtrisitabiini- että tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

HIV-1-infektio: Avoimessa satunnaistetussa aikuisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) pahoinvointi (12 %) ja ripuli (7 %) olivat kaikista useimmin raportoidut haittavaikutukset, joiden oletettiin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän emtrisitabiinin ja/tai tenofoviiridisoproksiiliin (ks. kohta 5.1). Tässä tutkimuksessa havaittu emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aiemmin näistä lääkeaineista saadun kokemuksen kanssa tilanteissa, joissa kutakin lääkettä annettiin yhdessä toisten antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa.

Altistusta edeltävä estohoito: Kahdessa satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (iPrEX, Partners PrEP) ei tunnistettu uusia emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän aiheuttamia haittavaikutuksia. Näissä tutkimuksissa 2 830 aikuista, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, sai emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää kerran päivässä altistusta edeltävänä estohoitona. Potilaiden seuranta-aikojen mediaanit olivat 71 viikkoa (iPrEX) ja 87 viikkoa (Partners PrEP). Yleisin iPrEX-tutkimuksen emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää saaneiden ryhmässä raportoitu haittavaikutus oli päänsärky (1 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset, joiden ainakin mahdollisesti oletetaan liittyvän emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmään, on lueteltu seuraavassa taulukossa 3, jossa haittavaikutukset on ryhmitelty elinjärjestelmiensä ja esiintyvyytensä mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyyden luokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Taulukko 3: Taulukkomuotoinen yhteenveto emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän sisältämien yksittäisten komponenttien käyttöön liitettyistä haittavaikutuksista, joka perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyyden luokka	Emtrisitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
----------------------	----------------	--------------------------

<i>Veri ja imukudos</i>		
Yleiset:	neutropenia	
Melko harvinaiset:	anemia ²	
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Yleiset:	allerginen reaktio	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		
Hyvin yleiset:		hypofosfatemia ¹
Yleiset:	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Melko harvinaiset:		hypokalemia ¹
Harvinaiset:		maitohappoasidoosi
<i>Psykkiset häiriöt</i>		
Yleiset:	unettomuus, normaalista poikkeavat unet	
<i>Hermosto</i>		
Hyvin yleiset:	päänsärky	huimaus
Yleiset:	huimaus	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleiset:	ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	kohonneet amylaasiarvot mukaan lukien kohonnut haiman amylaasi, kohonneet seerumin lipaasiarvot, oksentelu, vatsakivut, dyspepsia	vatsakivut, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:		pankreatiitti
<i>Maksa ja sappi</i>		
Yleiset:	kohonnut ASAT- ja/tai ALAT-arvo, hyperbilirubinemia	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:		maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		
Hyvin yleiset:		ihottuma
Yleiset:	vesikkeloinen ihottuma, pustulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, urtikaria, ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) ²	
Melko harvinaiset:	angioedeema ³	
Harvinaiset:		angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		
Hyvin yleiset:	kohonnut kreatiiniakinaasiarvo	
Melko harvinaiset:		rabdomyolyyssi ¹ , lihasheikkous ¹
Harvinaiset:		osteomalasia (ilmenee luustokipuna ja voi melko harvoissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntyyn) ^{1,3} , myopatia ¹
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		

Melko harvinaiset:		kohonnut kreatiniiniarvo, proteinuria, proksimaalinen tubulopatia (kuten Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset:		munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinenfriitti) ³ , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Hyvin yleiset:		astenia
Yleiset:	kipu, astenia	

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

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

³ Tämä hättävä vaikutus on tunnistettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla eikä pediatrialle HIV-potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa emtrisitabiinin osalta tai satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä tenofoviiridisoproksiiliin laajennetun saatavuuden ohjelmassa tenofoviiridisoproksiilin osalta. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui emtrisitabiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 1 563) ja tenofoviiridisoproksiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 7 319).

Valikoitujen hättävä vaikutusten kuvaus

Heikentynyt munuaisten toiminta: Koska emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä voi aiheuttaa munuaisvaurioita, munuaisten toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Proksimaalinen tubulopatia korjaantui tai lieveni yleensä tenofoviiridisoproksiilin lopettamisen jälkeen. Joillakin HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla kreatiniinipuhdistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasossa munuaisten toimintaan liittyviä riskitekijöitä; edennyt HIV-infektio; tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi riski sille, että munuaisten toiminnan korjaantuminen jää puutteelliseksi tenofoviiridisoproksiilin lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

Maitohappoasidoosi: Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusioivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

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

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

Osteonekroosi: Osteonekroositapauksia on esiintynyt etenkin potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART-hoito. Tapausten esiintymistiheys on

tuntematon (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

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

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

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 89 HIV-1-tartunnan saanutta pediatria potilasta, joiden mediaani-ikä 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 huolellista seurantaa suositellaan kaikilla emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin yhdistelmää saavilla aikuisilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmistetta ei suositella sellaisten pediatristen potilaiden hoitoon, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV/HBV- tai HCV-infektio: Emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmän 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. infektoita. Tässä potilasryhmässä kuitenkin odotetusti esiintyi kohonneita ASAT- ja ALAT-arvoja useammin kuin HIV-potilailla yleensä.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa henkilöä on seurattava myrkytysoireiden varalta (ks. kohta 4.8) ja tarvittaessa heille on aloitettava tavanomainen tukihoido.

Korkeintaan 30 % emtrisitabiiniannoksesta ja noin 10 % tenofoviiriannoksesta on poistettavissa hemodialyysillä. Ei tiedetä, voidaanko emtrisitabiinia tai tenofoviiria poistaa peritoneaaldialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi ja tenofoviirin tenofoviiridifosfaatiksi. *In vitro* -tutkimuksissa sekä emtrisitabiinin että tenofoviirin on todettu fosforyloituvan täysin niiden ollessa samanaikaisesti soluissa. Emtrisitabiinitrifosfaatti ja tenofoviiridifosfaatti estävät kilpailevasti HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymin, 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 käänteiskopioijaentsyymin nukleosidi- ja ei-nukleosidianalogien estäjillä.

Resistenssi

In vitro: Resistenssiä on todettu *in vitro* ja joillakin HIV-1 tartunnan saaneilla potilailla emtrisitabiinin aiheuttaman M184V/I-mutaation tai tenofoviirin aiheuttaman K65R-mutaation seurauksena. Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-mutaatio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta ne säilyttivät herkkyytensä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille. K65R-mutaatio voi valikoitua myös abakaviirilla tai didanosiinilla ja se aiheuttaa alentuneen herkkyuden näille lääkeaineille sekä lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille. Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä on vältettävä hoidettaessa potilaita, joilla on HIV-1, johon liittyy K65R-mutaatio. Lisäksi K70E-substituutio

HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofoviirilla, ja se aiheuttaa hieman alentuneen herkkyuden abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofoviirille.

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

In vivo – HIV-1-infektion hoito: Avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) sellaisilla potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, suoritettiin genotyypin määrittäminen plasman HIV-1- isolaateista kaikista potilaista, joilla oli vahvistettu HIV-RNA > 400 kopiota/ml viikoilla 48, 96 tai 144, tai tutkimuslääkkeen käytön ennenaikaisella lopettamishetkellä. Tilanne viikolla 144:

- M184V/I-mutaatio oli kehittynyt kahteen 19:sta (10,5 %) isolaatista, jotka analysoitiin potilaista emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili/efavirentsiryhmästä, ja kymmeneen 29:stä (34,5 %) isolaateista, jotka analysoitiin lamivudiini/tsidovudiini/efavirentsiryhmästä (p-arvo < 0,05, Fisherin tarkka testi, jossa verrattiin emtrisitabiini+tenofoviiridisoproksiiliryhmää lamivudiini/tsidovudiiniryhmään kaikkien potilaiden keskuudessa).
- Yksikään analysoitu virus ei sisältänyt K65R- tai K70E-mutaatiota.
- Genotyypistä aiheutuvaa resistenssiä efavirentsille, pääasiassa K103N-mutaatiota, todettiin viruksilla 13:lla 19:sta (68 %) potilaasta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili/efavirentsiryhmässä ja 21:llä 29:stä (72 %) potilaasta vertailuryhmässä.

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

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

Kliiniset tiedot

HIV-1-infektion hoito: Avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) HIV-1-tartunnan saaneet aikuiset potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, saivat joko kerran päivässä emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä (n = 255) tai kiinteän yhdistelmän lamivudiinia ja tsidovudiinia kahdesti päivässä ja efavirentsiä kerran päivässä annettuna (n = 254). Potilaille emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliryhmässä annettiin emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirentsiä viikosta 96 viikkoon 144. Tutkimuksen lähtötasossa 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 varmistettu lasku < 400:aan kopiota/ml ja pysyminen sillä tasolla 48 viikon ajan. 144 viikon sekundaarisissa tehokkuusanalyysissä selvitettiin niiden potilaiden osuus, joiden HIV-1 RNA -pitoisuus oli < 400 tai < 50 kopiota/ml, sekä CD4-solumäärän muutosta lähtötasosta.

48 viikon kohdalla ensisijaisen päätetapahtuman tulokset osoittivat emtrisitabiinin, tenofoviiridisoproksiilin ja efavirentsin yhdistelmän olevan antiviraaliselta teholtaan parempi kuin

kiinteäannoksinen yhdistelmähoito lamivudiinilla ja tsidovudiinilla sekä efavirensilla, kuten taulukko 4 osoittaa. Myös 144 viikon sekundaaristen päätapahtumien tiedot esitetään taulukossa 4.

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

	GS-01-934 48 viikon hoito		GS-01-934 144 viikon hoito	
	Emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiili + efavirensi	Lamivudiini + tsidovudiini + efavirensi	Emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiili+ efavirensi*	Lamivudiini + tsidovudiini + efavirensi
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, tenofoviiridisoproksiilia 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 lääkkeitä 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 +185 solua/mm³ kerran päivässä lopinaviiria ja ritonaviiria saaneilla potilailla ja +196 solua/mm³ kahdesti päivässä lopinaviiria ja ritonaviiria saaneilla potilailla.

Rajalliset kliiniset kokemukset potilaista, joilla on samanaikainen HIV- ja HBV-infektio, viittaavat siihen, että emtrisitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin käyttö antiretroviraalisessa yhdistelmähoidossa HIV-infektion kontrolloimiseksi johtaisi HBV DNA:n vähenemiseen (3 log₁₀:n lasku tai vastaavasti 4-5 log₁₀:n lasku) (ks. kohta 4.4).

Altistusta edeltävä estohoito: iPrEX-tutkimuksessa (CO-US-104-0288) arvioitiin emtrisitabiini ja

tenofoviirisoprosiiliyhdistelmä- ja lumehoitoa 2 499 miehellä (tai transsukupuolisella naisella), joilla ei ollut HIV-1-infektiota ja jotka ovat sukupuoliyhteydessä miesten kanssa ja joiden katsottiin kuuluvan suuren HIV-riskin ryhmään. Tutkittavia tarkkailtiin 4 237 henkilövuotta. Lähtötilanteen tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 5.

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

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

SVAY = suojaamaton vastaanottava anaalyshdyntä

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

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

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

vähemmän (95 %:n luottamusväli) ^b		
--	--	--

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

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

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

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

^a Suhteellisen riskin vähennä laskettiin serokonversion esiintymisen perusteella (lähtötilanteen jälkeen) kaksoissokkoutetulla hoitajaksolla ja kahdeksan viikon seurantajakson aikana. Vain emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiiliyhdistelmäryhmään satunnaistettujen tutkittavien näytteistä arvioitiin todettavat tenofoviirisoprosiili-DP-pitoisuudet plasmassa tai solujen sisällä.

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

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

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

HIV-serokonversion ilmaantuvuus on esitetty taulukossa 9. HIV1-serokonversion ilmaantuvuustiheys miehillä oli 0,24/100 henkilövuotta emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiilivalmisteelle altistumista ja naisilla 0,95/100 henkilövuotta emtrisitabiini- ja tenofoviirisoprosiilivalmisteelle altistumista. Teho oli vahvasti yhteydessä hoitoon sitoutumiseen, joka arvioitiin lääkepitoisuuksina plasmassa tai solujen sisällä, ja

se oli suurempi alatutkimuksen osallistujilla, jotka saivat aktiivista neuvontaa hoitoon sitoutumisesta, mikä on esitetty taulukossa 10.

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

	Lumelääke	Tenofoviiridisoproksiili annoksella 245 mg	Emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmä
Serokonversiot / n^a	52 / 1 578	17 / 1 579	13 / 1 576
Ilmaantuvuus 100 henkilövuotta kohti (95 %:n luottamusväli)	1,99 (1,49 - 2,62)	0,65 (0,38 - 1,05)	0,50 (0,27 - 0,85)
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)		67 % (44 % - 81 %)	75 % (55 % - 87 %)

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

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

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

^a Tapaus = HIV-serokonversio. Kohortti = 100 satunnaisesti valittua tutkittavaa tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksella saaneiden ryhmistä ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää saaneiden ryhmistä. Vain tapaus- tai kohorttinäytteistä tutkittavilta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksella tai emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmää, arvioitiin todettavat plasman tenofoviiripitoisuudet.

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

Pediatriset potilaat

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmistetta ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva -valmisteen kliininen teho ja turvallisuus osoitettiin tutkimuksissa, joissa annettiin emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia yksittäisinä lääkeaineina.

Emtrisitabiinilla tehdyt tutkimukset

Suurimmalla osalla emtrisitabiinia saaneista yli 4 kuukauden ikäisistä imeväis- ja lapsipotilaista saavutettiin plasman HIV-1 RNA:n täydellinen suppressio ja se säilyi 48 viikon ajan (89 % saavutti arvon \leq 400 kopiota/ml ja 77 % saavutti arvon \leq 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 tenofoviiridisoproksiilihoitoa, lannerangan keskimääräinen luuntiheyden Z-luku oli lähtötilanteessa -1,004 ja lumelääkettä saaneilla -0,809, koko kehon keskimääräinen luuntiheyden Z-luku tenofoviiridisoproksiilia saaneilla oli lähtötilanteessa -0,866 ja lumelääkettä saaneilla -0,584. Keskimääräiset muutokset viikolla 48 (kaksoissokkoutetun vaiheen lopussa) lannerangan luuntiheyden Z-luvuissa olivat tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä -0,215 ja lumelääkettä saaneiden ryhmässä -0,165 ja koko kehon luuntiheyden Z-luvuissa -0,254 tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja -0,179 lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Luuntiheys suureni tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä keskimäärin vähemmän lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna. Viikolla 48 kuudella tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmän nuorella ja yhdellä lumelääkettä saaneiden ryhmän nuorella ilmeni merkittävää lannerangan luuntiheyden pienenemistä (määriteltiin > 4 %:n pienenemiseksi). 28 potilaalla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa 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 tenofoviiridisoproksiilia (n = 48) tai jatkamaan alkuperäistä hoitoa (n = 49) 48 viikon ajan. Viikolla 48 tenofoviiridisoproksiilia 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 enofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä. Kun puuttuvat tiedot jätettiin pois, 91 %:lla potilaista tenofoviiridisoproksiilia 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 pediatriassa potilailla. Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa, 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 tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla -0,471 ja stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneilla -0,386. Keskimääräiset muutokset viikolla 48 (satunnaistetun vaiheen lopussa) lannerangan luuntiheyden Z-luvuissa olivat tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä 0,032 ja stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneiden ryhmässä 0,087 ja koko kehon luuntiheyden Z-luvuissa -0,184 tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja -0,027 stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa saaneiden ryhmässä. Lannerangan luumassa oli suurentunut viikolla 48 keskimäärin saman verran tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja stavudiinia tai tsidovudiinia saaneiden ryhmässä. Koko kehon luumassa suureni vähemmän tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä verrattuna stavudiinia tai tsidovudiinia saaneiden ryhmään. Yhdellä tenofoviiridisoproksiilia 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 tenofoviiridisoproksiilia 96 viikon ajan. Luuntiheyden Z-lukuja ei korjattu pituuden eikä painon suhteen.

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

Emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten HIV-1-infektion hoidossa ei ole varmistettu. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriisen potilasryhmän HIV-1-infektion hoidossa sekä altistusta edeltävässä estohoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Bioekvivalenssi yhden emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia sisältävän kalvopäällysteisen tabletin sekä yhden emtrisitabiinia 200 mg sisältävän kovan kapselin ja yhden tenofoviiridisoproksiilia 245 mg sisältävän kalvopäällysteisen tabletin välillä on varmistettu paastonneilla terveillä koehenkilöillä, joille annettiin kerta-annokset lääkettä. Kun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmää annosteltiin suun kautta terveille koehenkilöille, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili imeytyivät nopeasti ja tenofoviiridisoproksiili muuntui tenofoviiriksi. Paaston jälkeen emtrisitabiinin ja tenofoviirin huippupitoisuudet seerumissa todetaan 0,5 - 3 tunnin kuluttua annoksesta. Ruoan kanssa annostellun emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän jälkeen tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin noin kolme varttia myöhemmin. Tenofoviirin AUC suureni noin 35 % ja C_{max} noin 15 % runsasrasvaisen tai kevyen aterian jälkeen verrattuna paastotilanteeseen. Tenofoviirin imeytymisen optimoimiseksi on suositeltavaa, että emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä otetaan ruoan kanssa.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon 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 plasman proteiineihin oli < 4 % ja pitoisuudesta riippumaton vaihteluvälillä 0,02 - 200 µg/ml. *In vitro* tenofoviirin sitoutuminen plasman proteiineihin jäi alle 0,7 %:n ja seerumin proteiineihin alle 7,2 %:n tenofoviirin pitoisuusrajojen ollessa 0,01 - 25 µg/ml.

Biotransformaatio

Emtrisitabiinin metaboloituminen on vähäistä. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosion hapettumisen, josta muodostuu 3'-sulfoksidi-diaistereomeerejä (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 *in vitro* ole estäneet mitään lääkeainemetaboliaa, joka välittyisi tärkeimpien ihmisten CYP450-isoentsyymien kautta. Emtrisitabiini ei myöskään ole estänyt glukuronidaatiosta vastaavaa entsyymiä, eli uridiini-5'-difosfolukuronyylitransferaasia.

Eliminaatio

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta ja annoksen täydellisen poistumisen jälkeen lääkeainetta todetaan virtsassa (noin 86 %) ja ulosteissa (noin 14 %). Kolmetoista prosenttia emtrisitabiiniannoksesta erittyy virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli tutkimuksissa 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 laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Tenofoviirin laskennallinen puhdistuma oli tutkimuksissa keskimäärin noin 307 ml/min. Munuaispuhdistuman on arvioitu olevan noin 210 ml/min, mikä ylittää glomerulussuodosnopeuden. Tämän perusteella aktiivinen tubulaarinen erityös on tärkeä osa tenofoviirin erittymistä. Suun kautta annostellun tenofoviirin poistumisen puoliintumisaika on noin 12 - 18 tuntia.

Iäkkäät henkilöt

Farmakokineettisiä emtrisitabiini- ja tenofoviiritutkimuksia ei ole suoritettu iäkkäillä ihmisillä (yli 65-vuotiailla).

Sukupuoli

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikat ovat samankaltaiset mies- ja naispuolisilla potilailla.

Syntyperä

Syntyperästä johtuvaa, kliinisesti merkittävää farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu emtrisitabiinia käytettäessä. Tenofoviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

Pediatriset potilaat

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin samanaikaisen käytön farmakokinetiikasta (sekä erillisinä valmisteina samanaikaisesti annosteltuna että yhdistelmävalmisteena käytettynä) heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla on olemassa rajallisesti tietoa. Farmakokineettiset arvot on määritetty pääasiassa sen jälkeen, kun 200 mg emtrisitabiinia tai 245 mg tenofoviiridisoproksiilia annosteltiin kerta-annoksina potilaille, joilla ei ollut HIV-infektiota, mutta joilla oli eriasteista munuaisten toiminnan heikentymistä. Munuaisten toiminnan heikentymisen vaikeusaste määritettiin lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuman (Creatinine Clearance, CrCl) mukaan (munuaisten toiminta normaali, kun CrCl > 80 ml/min; lievästi heikentynyt, kun CrCl = 50 - 79 ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun CrCl = 30 - 49 ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun CrCl = 10 - 29 ml/min).

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

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

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän annosvälin 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 oli hemodialyysia vaativa loppuvaiheen munuaistauti (End Stage Renal Disease, ESRD), emtrisitabiinialtistukset nousivat dialyysikertojen välissä huomattavasti 72 tunnin kuluessa 53 (19 %)

$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$:aan ja tenofoviirialtistukset 48 tunnin kuluessa 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$:aan.

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

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

Heikentynyt maksan toiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt.

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla ei ole HBV-infektiota ja eri asteista maksan vajaatoimintaa. Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokinetiikka on HBV-infektion saaneilla henkilöillä ollut samankaltainen kuin terveillä ja HIV-infektion saaneilla henkilöillä.

Tenofoviiridisoproksiilia annettiin tutkimuksessa 245 mg:n kerta-annoksina potilaille, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta Child–Pugh–Turcotte (CPT) -asteikon mukaan eri asteista maksan toiminnan heikentymistä. Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla henkilöillä, mikä viittaa siihen, ettei annosta tarvitsisi muuttaa tällaisten henkilöiden hoitoa varten. Tenofoviirin C_{max} ja $\text{AUC}_{0-\infty}$ -keskiarvot (variaatiokerroin %) olivat 223 (34,8 %) ng/ml ja 2 050 (50,8 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ normaalin maksan toiminnan omaavilla henkilöillä ja 289 (46,0 %) ng/ml ja 2 310 (43,5 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ henkilöillä, joilla maksan toiminta oli kohtalaisesti heikentynyt sekä 305 (24,8 %) ng/ml ja 2 740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ henkilöillä, joilla maksan toiminta oli vaikeasti heikentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa ilmeni erittäin suurella annoksella 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 postnataalisissa toksisuustutkimuksissa emoilte myrkyllisillä annoksilla.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmä: Näiden kahden vaikuttavan aineen yhdistelmällä tehdyissä, enintään kuukauden kestäneissä geenitoksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa ei todettu toksikologisten vaikutusten pahenemista verrattuna vaikuttavilla aineilla erikseen tehtyihin tutkimuksiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mannitoli,
mikrokiteinen selluloosa (E460),
matalasubstituoitu L-hydroksipropyyliselluloosa (E463),
hypromelloosi (E 464),
natriumstearyylifumaraatti.

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E 1203),
titaanidioksidi (E 171),
makrogoli 3350 (E 1521),
talkki (E 553b),
indigokarmiinia lumiinilakka (E 132),
keltainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaukset: 2 vuotta.

HDPE-tablettipurkit: 2 vuotta.

Käytönaikainen säilyvyys

HDPE-tablettipurkit

Säilyy 30 päivää ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 30 °C:ssa. Säilytä läpipainolevyissä. Herkkä kosteudelle.

HDPE-tablettipurkit: Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä kosteudelle. Pidä tablettipurkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaukset

OPA/Al/PVC-Al-läpipainolevyt

OPA/AL/PE+kuivatusaine – Al/PE-läpipainolevyt

Pakkaus koot: 30, 30 (30 x 1) ja 90 kalvopäällysteistä tablettia.

HPDE-purkit, joissa lapsiturvalliset sulkimet

100 ml:n valkoinen, läpinäkymätön, paksuseinäinen HDPE-purkki, jossa 38 mm:n polypropyleeni (PP) -suljin ja 3 g:n kuivatusainesäiliö.

100 ml:n valkoinen, läpinäkymätön, paksuseinäinen HDPE-purkki, jossa 38 mm:n polypropyleeni (PP) -suljin ja 4 g:n molekyyliuodatin.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33187

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.6.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.3.2020