

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtricitabiiniä ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 216 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti.

Sininen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 19 mm x 9 mm, jonka yhdellä puolella on merkintä "H" ja toisella puolella merkintä "E29".

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

*HIV-1-infektion hoito:*

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

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

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

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

### **4.2 Annostus ja antotapa**

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

Annostus

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

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

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

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

### Erityisryhmät

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

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

**Aikuiset, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:**

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

**Taulukko 1: Annossuositukset aikuisille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta**

	<b>HIV-1-infektion hoito</b>	<b>Altistusta edeltävä estohoito</b>
Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50-80 ml/min)	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat annoksen ottamista kerran päivässä (ks. kohta 4.4).	Vähäiset tiedot kliinisistä tutkimuksista tukevat emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiiliin ottamista kerran päivässä potilailla, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on 60–80 ml/min. Emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiiliin käyttöä ei suositella potilaille, joilla ei ole HIV-1-infektiota ja kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, koska sitä ei ole tutkittu tällä ryhmällä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 30–49 ml/min)	Annoksen ottamista 48 tunnin välein suositellaan perustuen emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiiliin kerta-annosten farmakokineettisten tietojen mallinnukseen potilailla, joilla ei ole HIV-infektiota ja joilla on eriasteisesti heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.4).	Käyttöä ei suositella tälle ryhmälle.
Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min) ja hemodialyysipotilaat	Käyttöä ei suositella, koska yhdistelmätablettien käytön yhteydessä annosta ei voida pienentää oikein.	Käyttöä ei suositella tälle ryhmälle.

**Pediatriset potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:**

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

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

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

#### *HIV:n tarttuminen*

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartunnan saaneiden henkilöiden aiheuttamien HIV-tartuntojen ehkäisemiseksi.

#### Potilaat, joiden HIV-1:een liittyy mutaatio

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz ei yksin ole kattava HIV-1-infektion hoito-ohjelma. Pelkästään Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-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 Sandoz-valmisteen käyttöä on lykättävä vähintään yhdellä kuukaudella ja HIV-1-status varmistettava ennen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen käytön aloittamista altistusta edeltävään estohoitoon.

#### *Sitoutumisen tärkeys:*

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

#### 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/tenofoviiridisoproksiilihoidon 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 emtricitabiini n on osoitettu farmakodynaamisissa tutkimuksissa tehoa van HBV:een, mutta yhdistelmävalmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole nimenomaisesti osoitettu kroonista HBV-infektiota sairastavilla potilailla.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-hoidon lopettamiseen potilailla, joilla on HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen. Potilaita, joilla on HBV-infektio ja jotka lopettavat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-hoidon, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriotarkkailuun 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/tenofoviiridisoproksiilin 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 Sandoz-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, heikentynyttä 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 Sandoz-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.*

### *Munuaismoireiden 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 emtricitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia 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 Sandoz-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 Sandoz-hoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Emtricitabiini- ja tenofoviirisoprosiilihoidon 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, tenofoviirialtistus oli 2-4 kertaa suurempi ja munuaisten toiminta heikentyi (ks. kohta 5.2). Siksi hyöty-riskiarviointi pitää tehdä huolellisesti, kun emtricitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia annetaan potilaille, joiden kreatiniinin poistuma on < 60 ml/min, ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin. Lisäksi kliinistä hoitovastetta on seurattava tarkoin Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta saavilla potilailla, joiden annosväliä on pidennetty. Emtricitabiinin ja tenofoviirisoprosiilin 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).

### *Munuaismoireiden hoitaminen altistusta edeltävässä estohoidossa:*

Emtricitabiinia ja tenofoviirisoprosiilia 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 emtricitabiinia ja tenofoviiriä 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). Emtricitabiini- ja tenofoviirihoitoon 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 Sandoz-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-infektion hoito:*

Kliinisessä kontrolloidussa tutkimuksessa, joka kesti 144 viikkoa, verrattiin tenofoviirisoproksiilia 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 tenofoviirisoproksiiliryhmässä 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 tenofoviirisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Osteoporoosia sairastavien potilaiden kohdalla, joilla on korkea murtumariski, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja.

### *Altistusta edeltävä estohoito:*

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

## Vaikutukset munuaisten toimintaan ja luustoon pediatriisilla potilailla

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

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

Kun emtrisitabiinia/tenofoviirisoproksiilia käytetään altistusta edeltävään estohoitoon, henkilön tilanne on arvioitava uudelleen jokaisella käynnillä, jotta voidaan varmistaa, onko heillä edelleen suuri riski saada HIV-1-tartunta. HIV-1-tartunnan riskiä on pohdittava ottaen huomioon emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiilin pitkäaikaiseen käyttöön liittyvät mahdolliset vaikutukset munuaisiin ja luustoon.

### *Munuaisiin liittyvät vaikutukset*

Munuaisiin liittyviä hättävää 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 emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiilihoiton aloittamista HIV-1-infektion hoitoon tai altistusta edeltävään estohoitoon, ja sitä on seurattava käytön aikana samalla tavalla kuin aikuisilla (ks. edellä).

### *Munuaisoireiden hoitaminen*

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

### *Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden riski*

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

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2). Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei pidä aloittaa pediatriisille potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ja se on keskeytettävä pediatriisilla potilailla, joilla munuaisten toiminta heikkenee emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

### *Luustoon liittyvät vaikutukset*

Tenofoviiridisoproksiilin käyttö 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 emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin käytön aikana, on konsultoitava endokrinologia ja/tai munuaistautien erikoislääkärinä.

### Paino ja metaboliset parametrit

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

### Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero*-altistuksen jälkeen

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

### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista

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

### Opportunisti-infektiot

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

### Osteonekroosi

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

### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

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

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei pidä annostella samanaikaisesti muiden emtricitabiiniä, tenofoviirisoprosiilia, tenofoviiralafenamidia tai muita sytidiinianalogeja, kuten lamivudiinia, sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-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 (ritonaviriä tai kobisistaattia) sisältävän HIV-hoidon kanssa.

Tenofoviirisoprosiilin turvallisuutta annettuna samanaikaisesti ledipasviirin/sofosbuviirin,



sofosbuviiriin/velpatasviiriin tai sofosbuviiriin/velpatasviiriin/voksilapreviiriin ja farmakokineettisen tehostajan kanssa ei ole osoitettu. Samanaikaiseen antamiseen liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt täytyy ottaa huomioon, etenkin potilalla, joilla on kohonnut munuaisten vajaatoiminnan riski. Tenofoviiridisoproksiilin kanssa samanaikaisesti ledipasviiriä/sofosbuviiriä, sofosbuviiriä/velpatasviiriä tai sofosbuviiriä/velpatasviiriä/voksilapreviiriä ja tehostettua HIV-proteaasainestäjää saavia potilaita tulee tarkkailla tenofoviiridisoproksiilin liittyvien haittavaikutusten varalta.

#### *Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto:*

Samanaikainen anto ei ole suositeltavaa, koska se lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiinin liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohapposidoosia.

Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solun määrän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloidun (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiniantosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa yhdistelmissä.

#### Kolmen nukleosidin yhdistelmähoito

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

#### lääkät

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

#### Apuaineet

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

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

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

*In vitro* ja kliinisten farmakokineettisten yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että mahdollisuus

CYP450-välitteisiin yhteisvaikutuksiin on alhainen, kun emtricitabiiniä ja tenofoviiridisoproksiilia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### Samanaikaista käyttöä ei suositella

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti emtricitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviiralafenamidia tai muita sytidiinianaalogeja, esimerkiksi lamivudiinia, sisältävien muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei pitäisi annostella samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

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

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

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

### Muita yhteisvaikutuksia

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

**Taulukko 2: Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen tai sen vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset**

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90 % luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (200 mg emtricitabiinia ja 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Retroviruslääkkeet</b>		
<b>Proteasiin estäjät</b>		
Atatsanaviiri/Ritonaviiri/ Tenofoviiridisoproksiili (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 42-↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50-↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46-↑ 10)  Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Atatsanaviiri/Ritonaviiri/ Emtricitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Darunaviiri/Ritonaviiri/ Tenofoviiridisoproksiili (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä

	Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % (↑ 25-↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 % (↑ 37-↑ 66)	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Lopinaviiri/Ritonaviiri/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>NRTI-lääkkeet</b>		
Didanosiini/ Tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiiniiin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiiniiin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloidun (eli aktiivisen) didanosiiniiin 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.	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen ja didanosiiniiin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).
Didanosiini/Emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Lamivudiini/ tenofoviiridisoproksiili	Lamivudiini: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 %-↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44-↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviiri: AUC: ↓ 4 % (↓ 15-↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↓ 96-↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudiinia ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi/ tenofoviiridisoproksiili	Efavirentsi: AUC: ↓ 4 % (↓ 7-↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9-↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviiri: AUC: ↓ 1 % (↓ 8-↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (↓ 6-↑ 22)	Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa.

	$C_{min}$ : NC	
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Hepatiitti B -viruslääkkeet (HBV-lääkkeet)</b>		
Adefoviiridipivoksiili/ tenofoviiridisoproksiili	Adefoviiridipivoksiili: AUC: ↓ 11 % (↓ 14–↓ 7) $C_{max}$ : ↓ 7 % (↓ 13–↓ 0) $C_{min}$ : NC  Tenofoviiri: AUC: ↓ 2 % (↓ 5–↑ 0) $C_{max}$ : ↓ 1 % (↓ 7–↑ 6) $C_{min}$ : NC	Adefoviiridipivoksiilia ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta ei pidä antaa samaaikaisesti (ks. kohta 4.4).
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet (HCV-lääkkeet)</b>		
Ledipas viiri/sofosbuviiri (90 mg /400 mg kerran päivässä)+ atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä)+emtricitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä) <sup>1</sup>	Ledipas viiri: AUC: ↑ 96 % (↑ 74–↑ 121) $C_{max}$ : ↑ 68 % (↑ 54–↑ 84) $C_{min}$ : ↑ 118 % (↑ 91–↑ 150)  Sofosbuviiri: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : 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)  Emtricitabiini: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Tenofoviiri: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↑ 47 % (↑ 37–↑ 58) $C_{min}$ : ↑ 47 % (↑ 38–↑ 57)	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipas viirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samaaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipas viirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.  Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä)+ darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä)+ emtricitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä) <sup>1</sup>	Ledipasviiri: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % (↓ 35–↓ 18) $C_{max}$ : ↓ 37 % (↓ 48–↓ 25)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipas viirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samaaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipas viirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn

	<p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 % (↑ 34–↑ 63)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % (↑ 42–↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64 % (↑ 54–↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59 % (↑ 49–↑ 70)</p>	<p>tenofoviiridisoproksiili turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % (↓ 41–↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 41–↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (↓ 43–↑ 24)</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % (↑ 77–↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56–↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 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 kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 300 mg kerran päivässä)</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</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>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 31–↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 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<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegraviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % (↑ 59–↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61 % (↑ 51–↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 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<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 37–↑ 49)</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % (↑ 123–↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 41–↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301 % (↑ 257–↑ 350)</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20–↑ 61)</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</p>

	<p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 % (↑ 15–↑ 44)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 43–↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 31–↑ 48)</p>	tutkittava usein (ks. kohta 4.4).
<p>Sofosbuviiiri/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>Sofosbuviiiri: AUC: ↓ 28 % (↓ 34–↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38 % (↓ 46–↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24 % (↓ 35–↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % (↑ 33–↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 45–↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52 % (↑ 45–↑ 59)</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviiirin/velpatasviirin ja darunaviirin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiirin 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>Sofosbuviiiri/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>Sofosbuviiiri: AUC: ↓ 29 % (↓ 36–↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41 % (↓ 51–↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % (↓ 41–↓ 17)</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin, sofosbuviiirin/velpatasviirin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai</p>

	<p><math>C_{\min}</math>: ↑ 63 % (↑ 43–↑ 85)</p> <p>Lopinaviiri: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↑ 42 % (↑ 27–↑ 57) <math>C_{\min}</math>: ↔</p>	<p>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>Sofosbuviri/velpatasviri (400 mg /100 mg kerran päivässä)+ raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä)+ emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg /245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviri: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasviri: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Raltegraviiri: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↓ 21 % (↓ 58–↑ 48)</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % (↑ 34–↑ 45) <math>C_{\max}</math>: ↑ 46 % (↑ 39–↑ 54) <math>C_{\min}</math>: ↑ 70 % (↑ 61–↑ 79)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä.</p> <p>Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviri/velpatasviri (400 mg /100 mg kerran päivässä)+ efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg /200 mg /245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviri: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: 38 % (↑ 14–↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{\max}</math>: ↔ <math>C_{\min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasviri: AUC: ↓ 53 % (↓ 61–↓ 43)</p>	<p>Sofosbuviriin ja velpatasviriin yhdistelmän sekä efavirensin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän velpatasviriin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviriin ja velpatasviriin yhdistelmän sekä efavirensia sisältävien hoitojen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.</p>



	<p><math>C_{max}</math>: ↓ 47 % (↓ 57–↓ 36)  <math>C_{min}</math>: ↓ 57 % (↓ 64–↓ 48)</p> <p>Efavirentsi:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↑ 81 % (↑ 68–↑ 94)  <math>C_{max}</math>: ↑ 77 % (↑ 53–↑ 104)  <math>C_{min}</math>: ↑ 121 % (↑ 100–↑ 143)</p>	
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri  (400 mg/100 mg kerran päivässä)+  emtrisitabiini/ripliviriini/  tenofoviiridisoproksiili  (200 mg /25 mg /245 mg kerran  päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rilpiviriini:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↑ 40 % (↑ 34–↑ 46)  <math>C_{max}</math>: ↑ 44 % (↑ 33–↑ 55)  <math>C_{min}</math>: ↑ 84 % (↑ 76–↑ 92)</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella.  Suurentunut tenofoviirialtistus  saattaa voimistaa  tenofoviiridisoproksiilin  käyttöön liittyviä haittavaikutuksia,  kuten munuaistoiminnan häiriöitä.</p> <p>Munuaisten toimintaa on  seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri/  voksilapreviiri (400 mg / 100 mg /  100 mg + 100 mg kerran päivässä)<sup>3</sup> +  darunaviiri (800 mg kerran  päivässä) + ritonaviiri (100 mg  kerran päivässä) + emtrisitabiini/  tenofoviiridisoproksiili (200 mg /  245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↓ 30 %  <math>C_{min}</math>: ei arvioitu</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ei arvioitu</p> <p>Velpatasviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja  sofosbuviirin, velpatasviirin ja  voksilapreviirin yhdistelmän sekä  darunaviirin ja ritonaviirin  yhdistelmän samanaikaisesta  annosta johtuvat suurentuneet  tenofoviiripitoisuudet plasmassa  saattavat lisätä  tenofoviiridisoproksiilin käyttöön  liittyviä haittavaikutuksia, kuten  munuaistoiminnan häiriöitä.  Sofosbuviirin, velpatasviirin ja  voksilapreviirin yhdistelmän sekä  farmakokinetiikan tehostajan  (esim. ritonaviirin tai</p>

	<p>Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % C<sub>max</sub>: ↑ 72 % C<sub>min</sub>: ↑ 300 %</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % C<sub>max</sub>: ↑ 60 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>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 (400 mg kerran päivässä)+ efavirentsi/emtrisitabiini/ tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19 % (↓ 40–↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23 % (↓ 30–↑ 16)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25 % (↑ 8–↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Annosta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p>Ribaviriini/ tenofoviiridisoproksiili</p>	<p>Ribaviriini: AUC: ↑ 26 % (↑ 20–↑ 32) C<sub>max</sub>: ↓ 5 % (↓ 11–↑ 1) C<sub>min</sub>: NC</p>	<p>Ribaviriinin annosta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p><b>Herpesviruslääkkeet</b></p>		
<p>Famsikloviiri/emtrisitabiini</p>	<p>Famsikloviiri: AUC: ↓ 9 % (↓ 16–↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 7 % (↓ 22–↑ 11) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↓ 7 % (↓ 13–↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 11 % (↓ 20–↑ 1) C<sub>min</sub>: NC</p>	<p>Famsikloviirin annosta ei tarvitse muuttaa.</p>

<b>Mykobakteerilääkkeet</b>		
Rifampisiini/ tenofoviiridisoproksiili	Tenofoviiri: AUC: ↓ 12 % (↓ 16–↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16 % (↓ 22–↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15 % (↓ 12–↓ 9)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET</b>		
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/ tenofoviiridisoproksiili	Norgestimaatti: AUC: ↓ 4 % (↓ 32–↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 27–↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Etinyyliestradioli: AUC: ↓ 4 % (↓ 9–↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6 % (↓ 13–↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2 % (↓ 9–↑ 6)	Norgestimaatin/etinyyliestradiolin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>IMMUNOSUPPRESSANTIT</b>		
Takrolimuusi/ tenofoviiridisoproksiili/ emtrisitabiini	Takrolimuusi: AUC: ↑ 4 % (↓ 3–↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3 % (↓ 3–↑ 9) C <sub>min</sub> : NC  Emtrisitabiini: AUC: ↓ 5 % (↓ 9–↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 17–↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviiri: AUC: ↑ 6 % (↓ 1–↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (↑ 1–↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	Takrolimuusin annosta ei tarvitse muuttaa.
<b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET</b>		
Metadoni/ tenofoviiridisoproksiili	Metadoni: AUC: ↑ 5 % (↓ 2–↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5 % (↓ 3–↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	Metadonin annosta ei tarvitse muuttaa.

NC = ei ole laskettu.

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

<sup>2</sup> Sofosbuviirin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

<sup>3</sup> Tutkimus, joka toteutettiin ylimääräisellä 100 mg:n voksilapreviiriannoksella, jotta saavutettaisiin hepatiitti C - virusinfektiota sairastavilla potilailla odotettavissa olevat voksilapreviiri-altistukset.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

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

### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

*HIV-1-infektio:* Avoimessa satunnaistetussa aikuisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) pahoinvointi (12 %) ja ripuli (7 %) olivat useimmin raportoituja haittavaikutuksia, joiden oletetaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän emtricitabiiniin ja/tai tenofoviiridisoproksiilin (ks. kohta 5.1). Tässä tutkimuksessa emtricitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aiempien kokemusten kanssa näillä lääkeaineilla, kun kutakin annettiin yhdessä toisten antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa.

*Altistusta edeltävä estohoito:* Kahdessa satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (iPrEX, Partners PrEP) ei tunnistettu uusia emtricitabiinin tai tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamia haittavaikutuksia. Näissä tutkimuksissa 2 830 aikuista, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, sai emtricitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia kerran päivässä altistusta edeltävänä estohoitona. Potilaiden seuranta-aikojen mediaanit olivat 71 viikkoa (iPrEX) ja 87 viikkoa (Partners PrEP). Yleisin iPrEX-tutkimuksen emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiiliryhmässä raportoitu haittavaikutus oli päänsärky (1 %).

#### Haittavaikutustaulukko

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

### **Taulukko 3: Taulukkoyhteenveto Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmisteen yksittäisiin aineosiin liitteistä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin**

Esiintyvyys	Emtricitabiini	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Veri ja imukudos:</i>		
Yleiset:	neutropenia	
Melko harvinaiset:	anemia <sup>2</sup>	
<i>Immuunijärjestelmä:</i>		
Yleiset:	allerginen reaktio	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>		
Hyvin yleiset:		hypofosfatemia <sup>1</sup>
Yleiset:	hyperglykemia, hypertriglyseridemia	

Melko harvinaiset:		hypokalemia <sup>1</sup>
Harvinaiset:		maitohappoasidoosi
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>		
Yleiset:	unettomuus, epänormaali unet	
<i>Hermosto:</i>		
Hyvin yleiset:	päänsärky	huimaus
Yleiset:	huimaus	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>		
Hyvin yleiset:	ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	kohonnut amylaasi, mukaan lukien haiman amylaasi, kohonnut seerumin lipaasi, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:		haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>		
Yleiset:	seerumin ASAT-arvojen suurentuminen ja/tai seerumin ALAT-arvojen suurentuminen, hyperbilirubinemia	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:		maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudus:</i>		
Hyvin yleiset:		ihottuma
Yleiset:	vesikulobulloosinen ihottuma, pustuloosinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, urtikaria, ihon värimuutokset (hyperpigmentaatio) <sup>2</sup>	
Melko harvinaiset:	angioedeema <sup>3</sup>	
Harvinaiset:		angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>		
Hyvin yleiset:	kohonnut kreatiinikinaasi	
Melko harvinaiset:		rabdomyolyyysi <sup>1</sup> , lihasheikkous <sup>1</sup>
Harvinaiset:		osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) <sup>1,3</sup> , myopatia <sup>1</sup>
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>		
Melko harvinaiset:		kohonnut kreatiiniini, proteinuria, proksimaalinen tubulopatia, mukaan lukien Fanconin oireyhtymä
Harvinaiset:		munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) <sup>3</sup> , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>		
Hyvin yleiset:		astenia
Yleiset:		kipu, astenia

<sup>1</sup> Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoproksiiliin tämän sairauden puuttuessa.

<sup>2</sup> Pediatriassa potilailla, joille annettiin emtricitabiinia, esiintyi yleisesti anemiaa ja hyvin yleisesti ihon värimuutoksia (lisääntynyttä pigmentaatiota).

<sup>3</sup> Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla eikä pediatrialle HIV-potilaille tehdyissä

kliniisissä tutkimuksissa emtricitabiinin osalta tai satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliniisissä tutkimuksissa eikä tenofoviiridisoproksiilin laajennetun saatavuuden ohjelmassa tenofoviiridisoproksiilin osalta. Yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui emtricitabiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliniisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 1 563) ja tenofoviiridisoproksiilille satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliniisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle (n = 7 319).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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

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

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

### Pediatriset potilaat

Emtricitabiiniin 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 emtricitabiinilla yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa. Aikuisilla raportoitujen haittavaikutusten lisäksi anemioita (9,5 %) ja ihon värimuutoksia (31,8 %) ilmeni kliniisissä tutkimuksissa useammin pediatrisilla potilailla kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8, *Haittavaikutustaulukko*).

Tenofoviiridisoproksiiliin 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 tenofoviiridisoproksiililla (n = 93) tai lumelääkkeellä / aktiivisella vertailuvalmisteella (n = 91) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa 48 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla pediatrisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin aikuisilla tehdyissä tenofoviiridisoproksiilia koskeissa kliniisissä 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 pediatria potilasta, joiden mediaani-ikä oli 7 vuotta (vaihteluväli 2–15 vuotta), sai tenofoviirisoprosiilia hoidon mediaanikeston ollessa 313 viikkoa. Kahdeksalla pediatrialla 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 m<sup>2</sup>. Heistä kolmella glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus pieneni kliinisesti merkittävästi, mutta parani jälleen tenofoviirisoprosiilihoidon lopettamisen jälkeen.

### Muut erityisryhmät

*Henkilöt, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:* Koska tenofoviirisoprosiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz-valmistetta saavilla aikuisilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz -valmistetta ei suositella sellaisten alle 18-vuotiaiden henkilöiden hoitoon, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

*Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen:* Potilailla, joilla on HBV-infektio, on todettu kliinistä ja 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

Korkeintaan 30 % emtricitabiiniannoksesta ja noin 10 % tenofoviiriannoksesta on poistettavissa hemodialyysillä. Emtricitabiinin tai tenofoviirin poistumisesta peritoneaaldialyysillä ei ole tietoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

### Vaikutusmekanismi

Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiili muuntuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on 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 emtrisitabiinirifosfaatiksi ja tenofoviirin tenofoviiridifosfaatiksi. *In vitro* -tutkimuksissa sekä emtrisitabiinin että tenofoviirin on todettu fosforyloituvan täysin niiden ollessa samanaikaisesti soluissa. Emtrisitabiinirifosfaatti ja tenofoviiridifosfaatti estävät kilpailevasti HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymin, jonka seurauksena DNA-ketju päättyy.

Sekä emtrisitabiinirifosfaatti 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, tenofovirille ja tsidovudiinille. K65R mutaatio voi valikoitua myös abakaviirilla tai didanosiinilla ja se aiheuttaa alentuneen herkkyuden näille lääkeaineille sekä lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofovirille. Tenofoviiridisoproksiilia tulee välttää potilailla, joilla on HIV-1, johon liittyy K65R-mutaatio. Lisäksi K70E substituutio HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä on valikoitunut tenofovirilla ja se aiheuttaa vain hieman alentuneen herkkyuden abakaviirille, emtrisitabiinille, lamivudiinille ja tenofovirille. Kun HIV-1 ilmensi vähintään kolme tymidiinianalogiin liittyvää mutaatiota (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*), joissa oli joko M41L- tai L210W-käänteiskopioijaentsyymimutaatio, herkkyys tenofoviiridisoproksiilille oli heikentynyt.

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

- M184V/I-mutaatio ilmaantui 2:een 19:sta (10,5 %) isolaatista, jotka analysoitiin potilaista emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili/efavirentsiryhmässä, ja 10:een 29:stä (34,5 %) isolaateista, jotka analysoitiin lamivudiini/tsidovudiini/efavirentsiryhmästä (p-arvo < 0,05, Fisherin tarkka testi, jossa verrattiin emtrisitabiini+tenofoviiridisoproksiiliryhmää lamivudiini/tsidovudiiniryhmään kaikkien potilaiden keskuudessa).
- Yksikään analysoitu virus ei sisältänyt K65R- tai K70E-mutaatiota.
- Genotyypistä resistenssiä efavirentsille, pääasiassa K103N-mutaatiota, ilmaantui virukseen 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-infektio tutkimuksessa aloittaessaan, todettiin HI-viruksen M184I- ja M184V-mutaatiot: kahdella kahdesta tutkittavasta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja yhdellä kahdeksasta tutkittavasta lumeryhmässä.

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

#### 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 emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili yhdistelmävalmistetta ja efavirentsiä viikosta 96 viikkoon 144. Tutkimuksen lähtötasolla plasman HIV-1 RNA:n (5,02 ja 5,00 log<sub>10</sub> kopiota/ml) ja CD4-solumäärän (233 ja 241 solua/mm<sup>3</sup>) mediaanit olivat samanlaiset satunnaistetuissa ryhmissä. Tutkimuksen ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma oli HIV-1 RNA-pitoisuuden lasku varmistetusti < 400:aan kopiota/ml ja pysyminen sillä tasolla 48 viikon aikana. 144 viikon sekundaarisissa tehokkuusanalyseissa tutkittiin niiden potilaiden osuus, joiden HIV-1 RNA-pitoisuus oli < 400 tai < 50 kopiota/ml, sekä CD4-solumäärän muutosta lähtötasosta.

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

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

	GS-01-934 48 viikon hoito		GS-01-934 144 viikon hoito	
	Emtrisitabiini+ tenofoviiridisoproksiili+ efavirentsi	Lamivudiini+ tsidovudiini+ efavirentsi	Emtrisitabiini+ tenofoviiridisoproksiili+ efavirentsi*	Lamivudiini+ tsidovudiini+ efavirentsi
HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml (TLOVR)	84 % (206:lla 244:stä)	73 % (177:llä 243:sta)	71 % (161:llä 227:stä)	58 % (133:lla 229:stä)
p-arvo	0,002**		0,004**	
%-ero (95 % CI)	11 % (4 %–19 %)		13 % (4 %–22 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml (TLOVR)	80 % (194:llä 244:stä)	70 % (171:llä 243:sta)	64 % (146:lla 227:stä)	56 % (130:llä 231:stä)
p-arvo	0,021**		0,082**	
%-ero (95 % CI)	9 % (2 %–17 %)		8 % (-1 %–17 %)	

CD4-solumäärän muutoksen keskiarvo lähtötasosta (solua/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-arvo	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Ero (95 %CI)	32 (9–55)		41 (4–79)	

\* Potilaille, jotka saivat emtrisitabiinia, tenofoviiridisoproksiilia ja efavirensia, annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta 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 lääkeaineilla hoitamattomia aikuisia hoidettiin kerran päivässä emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla yhdessä kerran tai kahdesti päivässä annostellun lopinaviirin/ritonaviirin kanssa. Viikolla 48 HIV-1 RNA oli < 50 kopiota/ml 70 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lopinaviiria ja ritonaviiria kerran päivässä ja 64 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lopinaviiria ja ritonaviiria kahdesti päivässä. CD4-solumäärien muutosten keskiarvot lähtötasosta olivat vastaavasti +185 solua/mm<sup>3</sup> ja +196 solua/mm<sup>3</sup>.

Rajallisten kliinisten kokemusten perusteella potilailla, joilla on samanaikainen HIV- ja HBV-infektio, näyttää emtrisitabiini tai tenofoviiridisoproksiili HIV-infektion antiretroviraalisen yhdistelmähoidon puitteissa käytettynä vaikuttavan HBV DNA:han laskevasti (3 log<sub>10</sub>:n lasku tai 4-5 log<sub>10</sub>:n lasku vastaavasti) (ks. kohta 4.4).

*Altistusta edeltävä estohoito:* iPrEX-tutkimuksessa (CO-US-104-0288) arvioitiin emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili- 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 yhteenvedo taulukossa 5.

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

	<b>Lumelääke (n = 1 248)</b>	<b>Emtrisitabiini/Tenofoviiridisoproksiili (n = 1 251)</b>
<b>Ikä (vuotta), keskiarvo (keskihajonta)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Rotu, N (%)</b>		
Mustaihoinen/afroamerikkalainen	97 (8)	117 (9)
Valkoihoinen	208 (17)	223 (18)
Muu	878 (70)	849 (68)
Aasialainen	65 (5)	62 (5)
<b>Latinalaisamerikkalainen, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Seksuaaliset riskitekijät seulonnassa</b>		
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 tyyppi 2 infektio, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Virtsan leukosyyttiesterasin positiivinen tulos, N (%)	22 (2)	23 (2)

SVAY = suojaamaton vastaanottava anaalyhdyntä

HIV-serokonversion tapaukset kokonaisuutena sekä alaryhmällä (raportoitu suojaamaton vastaanottava anaalyhdyntä), 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/ Tenofoviiri- disoproksiili	p-arvo <sup>a, b</sup>
<b>mITT-analyysi</b>			
Serokonversiot / N	83/1 217	48/1 224	0,002
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	42 % (18 %, 60 %)		
<b>SVAY 12 viikon aikana ennen seulontaa, mITT-analyysi</b>			
Serokonversiot / N	72/753	34/732	0,0349
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli) <sup>b</sup>	52 % (28 %, 68 %)		

<sup>a</sup> p-arvot log-rank-testin mukaan. SVAY:n p-arvot viittaavat nollihypoteesiin, jonka mukaan teho eroaa alaryhmien välillä (SVAY, ei SVAY:tä).

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

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

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

<sup>a</sup> Suhteellisen riskin vähenemä laskettiin serokonversion esiintymisen perusteella (lähtötilanteen jälkeen) kaksoisokkoutetulla hoitajaksolla ja kahdeksan viikon seurantajakson aikana. Vain emtrisitabiini/tenofoviiriryhmään satunnaistettujen tutkittavien näytteistä arvioitiin todettavat tenofoviiridisoproksiili-DP-pitoisuudet plasmassa tai solujen sisällä.

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

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

	Lumelääke (n = 1 584)	Tenofoviiri- disoproksiili 245 mg (n = 1 584)	Emtrisitabiini/ Tenofoviiri- disoproksiili (n = 1 579)
<b>Ikä (vuotta), mediaani (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Sukupuoli, N (%)</b>			
Mies	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Nainen	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Parin olennaiset tiedot, N (%) tai mediaani (Q1, Q3)</b>			

Naimisissa tutkimuskumppanin kanssa	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Tutkimuskumppanin kanssa asuminen, vuotta	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Eri tartuntastatus ollut tiedossa, vuotta	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

HIV-serokonversion ilmaantuvuus on esitetty taulukossa 9. HIV1-serokonversion ilmaantuvuustiheys miehillä oli 0,24/100 henkilövuotta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmävalmisteelle altistumista ja naisilla 0,95/100 henkilövuotta emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmävalmisteelle 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 245 mg	Emtrisitabiini/ Tenofoviiridisoproksiili
<b>Serokonversiot / N<sup>a</sup></b>	52/1578	17/1579	13/1576
Ilmaantuvuus 100 henkilövuotta kohti (95 %:n luottamusväli)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

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

**Taulukko 10: Teho ja hoitoon sitoutumisen 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	
	Tapaus	Kohortti	Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
FTC/ tenofoviiridisoproksiiliryhmä <sup>a</sup>	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
- Tenofoviiridisoproksiiliryhmä <sup>a</sup>	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
<b>Hoitoon sitoutumisen alatutkimus</b>	<b>Hoitoon sitoutumisen alatutkimuksen osallistujat<sup>b</sup></b>			
	<b>Lumelääke</b>	<b>Tenofoviiridisoproksiili 245 mg+ emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili</b>	<b>Suhteellisen riskin vähenemä (95 %:n luottamusväli)</b>	<b>p-arvo</b>
Serokonversiot / N <sup>b</sup>	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

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

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

Pediatriset potilaat Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiili-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

#### *HIV-1-infektion hoito pediatriassa potilailla*

Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu HIV-1-tartunnan saaneilla pediatriassa potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilin yhdistelmävalmisteen 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 pienenevät -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 tenofoviiridisoproksiilia 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 pediatriisilla potilailla. Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia, 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 tenofoviiridisoprosiilihoidon (tenofoviiridisoproksiilialtistuksen mediaani oli 331 viikkoa).

#### *Altistusta edeltävä estohoito pediatriisilla potilailla*

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta ja annoksen täydellisen poistumisen jälkeen lääkeainetta todetaan virtsassa (noin 86 %) ja ulosteissa (noin 14 %). Kolmesta prosentista emtrisitabiiniannoksesta

erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen emtrisitabiinin poistumisen puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

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

### Läkkäät

Farmakokineettisiä kokeita emtrisitabiinilla ja tenofoviirillä ei ole suoritettu vanhuksilla (yli 65-vuotiailla).

### Sukupuoli

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

### Syntyperä

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

### Pediatriset potilaat

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

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

### Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Emtrisitabiinin lääkealtistuksen keskiarvo (variaatiokerroin %) oli 12 (25 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  henkilöillä,

joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoihin 20 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 25 (23 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ja 34 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  henkilöillä, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt. Tenofoviirin lääkkeitä keskiarvo (variaatiokerroin %) oli 2 185 (12 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tutkittavilla, joiden munuaistoiminta oli normaali, nousten tasoihin 3 064 (30 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 6 009 (42 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ja 15 985 (45 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  tutkittavilla, joilla munuaisten toiminta oli vastaavasti lievästi, kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyt.

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen annossuositusten pidentämisen HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, odotetaan nostavan plasman huippupitoisuuksia ja laskevan  $C_{\text{min}}$ -arvoja verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali. Tutkittavilla, joilla on hemodialyysia vaativa loppuvaiheen munuaistauti (End Stage Renal Disease, ESRD), dialyysien välisenä aikana emtrisitabiinialtistukset nousivat huomattavasti 72 tunnin sisällä 53 (19 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ :aan ja tenofoviirialtistukset 48 tunnin sisällä 42 857 (29 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ :aan.

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

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

#### Heikentynyt maksan toiminta

Emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilivalmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tutkittavilla, joilla maksan toiminta on heikentynyt.

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

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

### **5.3 Pre kliiniset 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 (BMD) laskua (rotat ja koirat). Luutoksisuus nuorilla aikuisilla rotilla ja koirilla ilmeni altistuksilla, jotka olivat  $\geq 5$ -kertaisia verrattuna pediatrien tai aikuisten potilaiden altistukseen; luutoksisuus ilmeni nuorilla tartunnan saaneilla apinoilla erittäin suurilla altistuksilla ihonalaisen annostuksen jälkeen ( $\geq 40$ -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 lymfoomakokeessa, epäselviä yhdessä Ames-kokeessa käytetyistä kannoista sekä heikosti positiivisia UDS-testissä rotan primaarisissa hepatosyyteissä. Se oli kuitenkin negatiivinen *in vivo* hiiren luuytimen mikronukleuskokeessa.

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Tabletin ydin**

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Laktoosimonohydraatti

#### **Tabletin päällyste**

Hypromelloosi  
Laktoosimonohydraatti  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini  
Indigokarmiini (E132)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 päivää.

### **6.4 Säilytys**

Tablettipurkki:

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Läpipainopakkaus:  
Säilytä alle 30 °C.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko ko (pakkausko ot)**

OPA-Alumiini-PVC/Alumiini-läpipainolevy  
Pakkausko ot: 10, 30, 60 ja 90 kalvopäällysteistä tablettia

Valkoinen, läpinäkymätön HDPE-tablettipurkki, jossa on valkoinen, läpinäkymätön, lapsiturvallinen polypropyleenikorkki. Tablettipurkki sisältää silikageelikuivausainekapselin.  
Pakkausko ot: 30, 60 (2 x 30) ja 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkausko oja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

34006

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.05.2017

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.08.2019