

## **Emtricitabine / Tenofovir disoproxil Stada 200 mg/245 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**30.5.2016, Versio 1.3**

### **RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO**

#### **VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot**

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

##### **VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä**

###### HIV-1-infektio

HIV-1-infektion maailmanlaajuinen esiintyvyys on tällä vuosikymmenellä vakiintunut 0,8 %:iin. HIV-infektioon sairastuneiden ihmisten kokonaismäärä on kuitenkin kasvanut, koska uusia tartuntoja ilmaantuu jatkuvasti ja AIDS-kuolemien määrää on voitu vähentää yhä helpommin saatavilla olevalla, erittäin tehokkaalla antiretroviraalisella hoidolla. Vuonna 2007 maailmassa arvioitiin olevan 33,2 miljoonaa HIV-infektioon tai AIDSiin sairastunutta henkilöä, mikä on enemmän kuin vuonna 2001 arvioitu 29,5 miljoonaa. Uusien HIV-infektioiden vuotuinen ilmaantuvuus on vähentynyt vuoden 2001 arvioidusta 3,0 miljoonasta vuonna 2007 arvioituun 2,7 miljoonaan. Vuonna 2007 todettiin 2,0 miljoonaa HIV-infektioon liittyvää kuolemantapausta. Tämä luku on suurentunut vuonna 2001 arvioidusta 1,7 miljoonasta kuolemantapauksesta, mutta koska hoidon saatavuus on tällä vuosikymmenellä parantunut, vuotuinen kuolleisuus oli korkeimmillaan vuonna 2005 ja on sen jälkeen kääntynyt laskuun. Vuosina 2002–2007 antiretroviraalista lääkitystä saaneiden henkilöiden määrä suureni kehitysmaissa 300 000:sta 3,0 miljoonaan, mikä oli 31 % hoitoa tarvitsevista.

Saharan eteläpuolisessa Afrikassa HIV tarttuu pääasiassa heteroseksuaalisissa suhteissa, ja tämä on edelleen alue, jossa tautia esiintyy eniten – 67 % koko maailman tautitaakasta. Useimmilla muilla alueilla tärkeimpiä riskitekijöitä ovat miesten välinen seksi, suonensisäisten huumeiden käyttö ja seksityö. Infektioiden määrä on vähenemässä joillakin alueilla, kuten joissakin Afrikan suuren esiintyvyyden maissa, mutta lisääntymässä muualla, kuten Itä-Euroopassa ja Keski-Aasiassa.

Vuonna 2009 YK arvioi, että 33,2 miljoonalla ihmisellä maailmassa on ihmisen immuunikatovirus 1 (HIV-1) -infektio ja että 2,6 miljoonalla ihmisellä oli tuore tartunta.

##### **VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä**

Ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion hoito riippuu taudin vaiheesta ja mahdollisista samanaikaisista opportunisti-infektioista. Hoidon yleisenä tavoitteena on estää immuunijärjestelmän heikkeneminen niin paljon, että opportunisti-infektioiden todennäköisyys lisääntyy.

Tenofoviirin ja emtricitabiinin yhdistelmä (TDF-FTC) on tarkoitettu HIV-1-tartunnan saaneille vähintään 18 vuoden ikäisille potilaille yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden (esim. ei-nukleosidisen käänteiskopioijaentsyymien eli NNRTI-lääkkeiden ja proteaasin estäjien) kanssa.

TDF-FTC-yhdistelmän hyödyistä on riittävästi näyttöä, jotta sitä voidaan suositella HIV-infektion hoitoon. Sitä suositellaan sekä ensisijaiseksi että vaihtoehtoiseksi hoidoksi sekä aiemmin hoitamattomille että jo hoitoa saaneille potilaille. Sen lisäksi, että TDF-FTC on osoitettu tehokkaaksi, sillä on todettu merkittäviä etuja, kuten vähäiset haittavaikutukset, vähäinen pitkän aikavälin toksisuus, annostelu kerran vuorokaudessa ja vain vähäiset yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa.

### VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu, koska saatavilla ei ole riittävästi turvallisuutta koskevia tietoja. Siksi emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia ei suositella tälle potilasryhmälle.

Emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla.

Saatavilla on vain kohtalaiset tiedot (300 – 1 000 raskaudesta) emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa, mutta ne eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen. Emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta. Sen vuoksi emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos hoito on tarpeen.

Emtrisitabiinin ja tenofoviirin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja emtrisitabiinin ja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi emtrisitabiinin ja tenofoviirin yhdistelmää ei pidä käyttää imetyksen aikana. Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV tartunnan saaneet äidit missään olosuhteissa imetä lapsiaan HIV:n lapsen tarttumisen välttämiseksi.

Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), on vain vähän tietoa, ja pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) osalta. Sen vuoksi emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski.

### VI.2.4 Yhteenvedo turvallisuustiedoista

#### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
<b><u>Hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja hepatiitti B -infektio</u></b>	Emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamiseen potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vakava akuutti paheneminen. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla aiheellista. Hoidon lopettamista ei suositella potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.	Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka lopettavat emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoidon, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriotekoisin vähintään usean kuukauden ajan hoidon päätyttyä.
<b><u>Vaikea hepatomegalia, johon liittyy steatoosi</u></b>	Hepatomegaliaa (maksan suurentumaa), johon liittyy	Maksan toiminnan seuranta suositellaan.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	steatoosia (rasvan kertymistä maksaan) voi esiintyä harvoin (enintään 1 potilaalla tuhannesta).	
<b><u>Munuaistoksisuus</u></b>	Emtrisitabiini ja tenofoviiri erittyvät pääasiassa munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksen että aktiivisen tubulaarisen erityksen avulla. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentynyttä munuaisten toimintaa, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu esiintyneen käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia kliinisesti.	On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden kreatiniinipuhdistuma lasketaan ennen emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoidon aloittamista ja että munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa ja seerumin fosfaattia) myös seurataan 2–4 viikon ja 3 kuukauden kuluttua hoidosta ja sen jälkeen 3–6 kuukauden välein potilailla, joilla ei ole heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijää. Jos potilaalla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski, munuaisten toiminnan tiheämpi seuranta on tarpeen.
<b><u>Proksimaaliseen munuaisten tubulopatiaan tai luutiheyden pienenemiseen liittyvät luustomuutokset</u></b>	Tenofoviirin käyttö saattaa pienentää luutiheyttä. Tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyvien luutiheyden muutosten pitkän aikavälin vaikutuksia luuston terveyteen ja mahdolliseen murtumariskiin ei vielä tiedetä. Luustomuutokset (myötävaikuttavat harvoin murtumiin) liittyvät mahdollisesti proksimaaliseen tubulopatiaan.	Jos luustomuutoksia todetaan tai epäillään, tulee potilas ohjata tämän alan asiantuntijalle.
<b><u>Yhteisvaikutukset didanosiin kanssa</u></b>	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiin samanaikainen annostelu lisää didanosiin systeemistä altistusta (pitoisuutta elimistössä) 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.  Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiin (400 mg:n vuorokausiannoksella) samanaikaiseen antoon liittyy	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa yhdistelmissä.	
<b><u>Haimatulehdus</u></b>	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa.

#### Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
<b><u>Turvallisuus lapsilla (mukaan lukien pitkän aikavälin turvallisuus)</u></b>	Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Alle 18-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole saatavilla riittäviä turvallisuutta koskevia tietoja. Emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia ei suositella tälle potilasryhmälle.
<b><u>Turvallisuus iäkkäillä potilailla</u></b>	Emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla.
<b><u>Turvallisuus raskauden aikana</u></b>	Kohtalaiset tiedot (300 – 1 000 raskaudesta) emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen. Emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta. Sen vuoksi emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos hoito on tarpeen.
<b><u>Turvallisuus imettämisen aikana</u></b>	Emtrisitabiinin ja tenofoviirin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja emtrisitabiinin ja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen

Riski	Mitä tiedetään
	<p>vuoksi emtrisitabiinin ja tenofoviirin yhdistelmää ei pidä käyttää imetyksen aikana.</p> <p>Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV tartunnan saaneet äidit missään olosuhteissa imetä lapsiaan HIV:n lapseen tarttumisen välttämiseksi.</p>
<p><b><u>Turvallisuus potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta</u></b></p>	<p>Emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma &lt; 50 ml/min), on vain vähän tietoa, ja pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) osalta. Sen vuoksi emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski.</p>

### VI.2.5 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenvedo, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Tämän lääkkeen turvalliseen ja tehokkaaseen käyttöön liittyy erityisehtoja ja rajoituksia (riskien minimoinnin lisätoimia). Kattavat tiedot näistä ehdoista ja mahdollisen koulutusmateriaalin keskeisistä osista on julkaistu Euroopan lääkeviraston lääkevalmisteasiakirjoissa, joihin on löydettävissä linkki Fimean verkkosivujen kautta. Näiden lisätoimien toteuttamisesta kussakin maassa sovitaan kuitenkin yhdessä lääkkeen valmistajan ja kansallisen viranomaisen kanssa.

Tällaisia lisätoimia seuraavien riskien minimoimiseksi ovat:

#### Munuaistoksisuus

**Riskien minimoinnin lisätoimet: Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu koulutusmateriaali, joka sisältää munuaisten toimintaa koskevan koulutusesitteen ja kreatiniinipuhdistumalaskurin**

Tavoite ja perustelu:

Riskienhallinta antamalla lääketieteellistä koulutusta, jonka ensisijainen tavoite on välittää tietoa kreatiniinipuhdistuman mittaamisen tärkeydestä lähtötilanteessa ja hoidon aikana sekä annostelun tarpeenmukaisesta vähentämisestä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Tiivistetty kuvaus keskeisistä riskien minimointitoimenpiteistä:

- Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu koulutusmateriaali, joka sisältää munuaisten toimintaa koskevan koulutusesitteen ja kreatiniinipuhdistumalaskurin

Kattavat tiedot näistä ehdoista ja mahdollisen koulutusmateriaalin keskeisistä osista on julkaistu Euroopan lääkeviraston lääkevalmisteasiakirjoissa, joihin on löydettävissä linkki Fimean verkkosivujen kautta.

**VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen**

Ei oleellinen.

**VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä**

Ei oleellinen.