

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini (*Emtricitabinum*) ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (*Tenofovirum disoproxilum*) (mis vastab 300,7 mg tenofoviirdisoproksiilsuksinaadile või 136 mg tenofoviirile).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, ovaalsed, kaksikkumerad tabletid mõõtmega 20 mm x 10 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. on näidustatud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute retroviirusvastaseks kombineeritud raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud. Üks tablett üks kord ööpäevas.

Kui näidustatud on Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ühe koostisosa ravi lõpetamine või annuse korrigeerimine, siis on HIV-1 infektsiooni raviks saadaval emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil eraldi preparaatidena. Palun tutvuge nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega.

Juhul kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. annus jääb vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, tuleb Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. annus võimalikult ruttu manustada ja jätkata plaanipärasest annustamisgraafikut. Juhul kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. annus on vahele jäänud ja vahele jätmisest on möödunud rohkem kui 12 tundi ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi vahele jäänud annust manustada, vaid tuleb jätkata plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui kuni 1 tund pärast Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmist esineb oksendamist, tuleb võtta veel üks tablett. Juhul kui oksendamist esineb rohkem kui 1 tund pärast Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmist, ei ole lisaannuse võtmine vajalik.

Eripopulatsioonid

Eakad. Annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus. Emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad neerude kaudu ning neerufunktsiooni kahjustusega isikutel suureneb emtritsitabiini ja tenofoviiri kontsentratsioon veres (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't võib kasutada ainult isikutel, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on < 80 ml/min, juhul kui leitakse, et võimalik kasu on suurem sellega kaasnevatest võimalikest ohtudest. Vt tabel 1.

Tabel 1: annustamissoovitused neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele

| | HIV-1 infektsiooni ravi |
|--|--|
| Kerge neerufunktsiooni kahjustus (CrCl 50...80 ml/min) | Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmed toetavad emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili manustamist üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4). |
| Mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (CrCl 30...49 ml/min) | Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't on soovitatav manustada iga 48 tunni järel, lähtudes emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse farmakokineetiliste andmete modelleerimisest HIV-i mittenakatunud isikutel, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus (vt lõik 4.4). |
| Raske neerufunktsiooni kahjustusega (CrCl < 30 ml/min) ja hemodialüüsi saavad patsiendid | Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't ei soovitata kasutada, kuna sobiv annuse vähendamine ei ole saavutatav kombineeritud tabletiga. |

Maksafunktsiooni kahjustus. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed. Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne manustamine. Eelistatud on manustamine koos toiduga.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tabletid võib lahustada ligikaudu 100 ml vees, apelsini- või viinamarjamahlas ja kohe ära juua.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

HIV-i ülekandumine. Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse sugulisel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhenditele.

HIV-1 mutatsioonidega patsiendid

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kasutamisest tuleb hoiduda varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel, kellel esineb HIV-1 K65R mutatsioon (vt lõik 5.1).

B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsiendid

Retroviirusvastast ravi saanud kroonilise B- või C-hepatiidiga HIV-infektsiooniga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Kaasuva B-hepatiidi (HBV) või C-hepatiidi (HCV) viirusega patsientide puhul peavad arstid HIV-infektsiooni kontrollimiseks jälgima ajakohaseid HIV-ravi juhendeid.

Samaaegse B- või C-hepatiidi viiruse vastase ravi korral tutvuge palun ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega. Vt ka lõiku „Kasutamine koos ledipasviiri ja sofosbuviriiga“ allpool. Tenofoviir (disoproksiil) on näidustatud HBV-infektsiooni raviks ja emtritsitabiinil on tõendatud HBV-vastast toimet farmakodünaamilistes uuringutes, kuid emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ohutust ja efektiivsust ei ole HBV-infektsiooniga patsientidel eraldi uuritud. Ravi katkestamine Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga HBV-nakkusega patsientidel võib olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. HBV-nakkusega patsiente, kellel Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -ravi katkestatakse, tuleb hoolikalt jälgida nii sümptomaatika kui ka laboratoorsete analüüsides põhjal vähemalt mõned kuud pärast ravi katkestamist. Vajadusel võib olla õigustatud B-hepatiidi ravi uuesti alustamine. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole soovitatav ravi katkestada, sest hepatiidi ravijärgne ägenemine võib põhjustada maksa dekompensatsiooni.

Maksahaigused

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ohutust ja efektiivsust olulise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Tenofoviiri farmakokineetikat on maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel uuritud ja annust ei ole vaja korrigeerida. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud emtritsitabiini farmakokineetikat. Põhinedes faktidel, et emtritsitabiin metaboliseerub maksas minimaalselt ja eritub neerude kaudu, on ebatõenäoline, et maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid vajaksid Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. annuse korrigeerimist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusvastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kahjustusi ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Toime neerudele

Emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad põhiliselt neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni kombinatsiooni teel. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisel on täheldatud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustusi, suurenenud kreatiniini sisaldust, hüpofosfateemiat ja proksimaalset tubulopaatiat (s.h Fanconi sündroomi, vt lõik 4.8).

Enne HIV-1 infektsiooni ravi alustamist Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga on soovitatav kõikidel isikutel arvutada kreatiniini kliirens.

Ilma neeruhaiguse riskifaktoriteta isikutel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (kreatiniini kliirensit ja seerumi fosfaati) kahe kuni nelja kasutamispäeva järel, kolme kasutamiskuu järel ning edaspidi iga kolme kuni kuue kuu järel.

Neeruhaiguse riskiga isikutel tuleb jälgida neerufunktsiooni sagedamini.

Vt ka lõiku „Samaaegne manustamine teiste ravimitega“ allpool.

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on $< 1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) või kreatiniini kliirens langeb < 50 ml/min ükskõik millisel Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't saaval patsiendil, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, „Proksimaalne tubulopaatia“). Ravi katkestamise vajadust Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga tuleb kaaluda patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on langenud < 50 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus langenud $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). Ravi katkestamise vajadust Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata. Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ohutust neerudele neerufunktsiooni kahjustusega HIV-1 infektsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens < 80 ml/min) on uuritud väga vähesel määral. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on $30\ldots 49$ ml/min, on soovitatav kohandada annuse intervalli (vt lõik 4.2). Piiratud andmed kliinilisest uuringust on näidanud, et annuse intervalli pikendamine ei ole optimaalne ning võib suurendada toksilisust ja muuta ravivastuse ebapiisavaks. Väikeses kliinilises uuringus ilmnes ka, et alarühmas, kuhu kuulusid patsiendid, kellel kreatiniini kliirens oli $50\ldots 60$ ml/min ning kellele manustati tenofoviirdisoproksiili koos emtritsitabiiniga iga 24 tunni järel, esines 2...4 korda suurem tenofoviiri ekspositsioon ja halvenes neerufunktsioon (vt lõik 5.2). Kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't kasutatakse patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on < 60 ml/min, tuleb seetõttu kasu ja riski suhet hoolikalt hinnata ja neerufunktsiooni hoolega jälgida.

Lisaks tuleb hoolega jälgida kliinilist ravivastust nendel patsientidel, kes saavad Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't pikendatud manustamisintervalliga. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't ei soovitata kasutada raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja hemodialüüsi vajavatel patsientidel, kuna sobiv annuse vähendamine ei ole saavutatav kombineeritud tabletiga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Toime luudele

Luukahjustused (mis soodustavad luumurdude teket) võivad olla seotud neerude proksimaalse tubulopaatiaga (vt lõik 4.8). Luukahjustuse kahtluse korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

144 nädalat kestnud kontrollrühmaga kliinilises uuringus, mis võrdles tenofoviirdisoproksiili stavudiiniga kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga retroviirusvastast ravi varem mitte saanud patsientidel, täheldati mõlemas ravirühmas reieluukaela ja lülisamba luu mineraalse tiheduse (LMT) vähest vähenemist. Lülisamba LMT vähenemised ja muutused luu biomarkerites olid võrreldes algväärtusega oluliselt suuremad tenofoviirdisoproksiili ravirühmas 144. nädalal. Reieluukaela LMT vähenemine oli kuni 96. nädalani selles rühmas oluliselt suurem. Siiski ei olnud 144 nädala jooksul luumurdude suurenenud riski või tõendeid kliiniliselt oluliste luukahjustuste kohta. Teistes uuringutes (prospektiivsed ja läbilõikeuuringud) täheldati kõige märkimisväärsemat LMT vähenemist patsientidel, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit. Suure luumurruriskiga osteoporoosiga patsientidel tuleb kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsim on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonია, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast retroviirusvastase kombineeritud ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Oportunistlikud infektsioonid

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't või ükskõik millist teist retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused ning seetõttu peavad need patsiendid jääma HIV-ga seotud haiguste ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviiruste vastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõhastused.

Samaaegne manustamine teiste ravimitega

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud nefrotoksilisi ravimeid (vt lõik 4.5). Kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ja nefrotoksiliste toimeainete samaaegne kasutamine ei ole välditav, siis tuleb iga nädal jälgida neerufunktsiooni.

Tenofoviirdisoproksiiliga ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't manustatakse koos MSPVAdega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

Neerufunktsiooni kahjustuse suuremast riskist on teatatud HIV-infektsiooniga patsientidel, kes saavad tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonis ritonaviiriga või võimendatud proteaasi inhibiitori kobitsistaadiga. Nendel patsientidel tuleb neerufunktsiooni tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.5).

Neerufunktsiooniga seotud riskifaktorite ja HIV-infektsiooniga patsientidel tuleb hoolikalt hinnata tenofoviirdisoproksiili manustamist koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't ei tohi manustada samaaegselt teiste emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi või teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini, sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't ei tohi manustada samaaegselt adefoviirdipovoksiiliga.

Kasutamine koos ledipasviiri ja sofosbuviriiga

On ilmnenu, et tenofoviirdisoproksiili manustamine koos ledipasviiri/sofosbuviriiga suurendab tenofoviiri plasmakontsentratsiooni, eriti kombinatsioonis tenofoviirdisoproksiili ja farmakokineetilise toime tugevdajat (ritonaviiri või kobitsistaati) sisaldava HIV-raviskeemiga.

Tenofoviirdisoproksiili ohutust manustamisel koos ledipasviiri/sofosbuviriiga ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole kindlaks tehtud. Arvesse tuleb võtta samaaegse manustamise võimalikku riski ja kasu suhet, eriti kõrgeenenud neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad ledipasviiri/sofosbuviriiga samaaegselt tenofoviirdisoproksiiliga ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Tenofoviirdisoproksiili ja didanosini samaaegne manustamine:

Samaaegne manustamine ei ole soovitatav, kuna selle tagajärjel suureneb didanosini süsteemne kontsentratsioon 40...60%, mis võib suurendada didanosiniga seotud kõrvaltoimete tekkeriski (vt lõik 4.5). Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega.

Tenofoviirdisoproksiili ja didanosini samaaegset manustamist annuses 400 mg päevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitatud (st aktiivse) didanosini hulka. Tenofoviirdisoproksiiliga samaaegselt manustatud didanosini vähendatud annuse, 250 mg, korral on täheldatud viroloogilise vasutuse puudumise kõrget astet mitmetes testitud kombinatsioonides.

Kolmekomponentne nukleosiidravi

Varajases staadiumis on kirjeldatud viroloogilise vastuse puudumise kõrget astet ning resistentsuse ilmnemist, kui tenofoviirdisoproksiili kombineeriti nii lamivudiini ja abakaviiri kui ka lamivudiini ja didanosiniga ühekordse ööpäevase annusena. Esineb lähedane struktuuriline sarnasus lamivudiini ja emtritsitabiini vahel ning nende kahe toimeaine farmakokineetika ja farmakodünaamika vaheline

sarnasus. Seetõttu võivad esineda samasugused probleemid, kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't manustatakse koos kolmanda nukleosiidi analoogiga.

Eakad

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel inimestel. Vanematel kui 65-aastastel inimestel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik vanematele inimestele Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't manustades.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisaldab laktoosmonohüdraati. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisaldab emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili, võivad Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kasutamisel ilmned koostoimed, mida on täheldatud nimetatud toimeainete eraldi manustamisel. Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Emtritsitabiini ja tenofoviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetikat ei mõjustanud emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili koos või kummagi ravimi eraldi manustamine.

Farmakokineetiliste koostoimete uuringutes *in vitro* ja kliinilistes katsetes on näidatud, et võimalus CYP450 poolt vahendatud koostoimeteks emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ning teiste ravimite vahel on väike.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't ei tohi samaaegselt manustada teiste ravimitega, mis sisaldavad emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi või teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini (vt lõik 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't ei tohi manustada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

Didanosiin. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ja didanosiini samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 2).

Neerude kaudu elimineeruvad ravimid. Kuna emtritsitabiin ja tenofoviir elimineeruvad eelkõige neerude kaudu, võib Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. samaaegne kasutamine neerufunktsiooni halvendavate ravimitega või aktiivse tubulaarsekretsiooni teel eritavate konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir) suurendada emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt kasutatavate ravimite kontsentratsiooni seerumis.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kasutamisest tuleb hoiduda nefrotoksilise ravimi samaaegse või hiljutise kasutamise korral. Sellised ravimid on näiteks aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsükloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2 (vt lõik 4.4).

Muud koostoimed

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ja selle eraldi toimeaine(te) ning teiste ravimite koostoimed (tõus on näidatud kui „↑“, langus kui „↓“, muutusteta kui „↔“, kaks korda ööpäevas kui „b.i.d.“ ja üks kord ööpäevas kui „q.d.“). Võimalusel on sulgudes toodud 90% usaldusvahemikud.

Tabel 2: Koostoimed emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ja selle eraldi toimeaine(te) ning teiste ravimite vahel

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|--|--|---|
| INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID | | |
| Retroviirusvastased ravimid | | |
| Proteaasi inhibiitorid | | |
| Atasnaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.) | Atasnaviir: AUC: ↓ 25% (↓ 42...↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50...↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46...↑ 10) Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29% | Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4). |
| Atasnaviir/ritonaviir/emtritsitabiin | Koostoimeid ei ole uuritud. | |
| Darunaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.) | Darunaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37% | Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4). |
| Darunaviir/ritonaviir/emtritsitabiin | Koostoimeid ei ole uuritud. | |
| Lopinaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) | Lopinaviir/ritonaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 32% (↑ 25...↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37...↑ 66) | Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4). |
| Lopinaviir/ritonaviir/emtritsitabiin | Koostoimeid ei ole uuritud. | |
| NRTId | | |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|---|---|---|
| Didanosiin/tenofoviirdisoproksiil | Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%, mis võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamist annuses 400 mg päevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel Tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise vastuse puudumise kõrget astet mitmetes testitud kombinatsioonides. | Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). |
| Didanosiin/emtritsitabiin | Koostoimeid ei ole uuritud. | |
| Lamivudiin/tenofoviirdisoproksiil | Lamivudiin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% kuni ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 kuni ↓ 12) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 kuni ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 kuni ↑ 108) C _{min} : NC | Lamivudiini ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't ei tohi koos manustada (vt lõik 4.4). |
| Efavirens/tenofoviirdisoproksiil | Efavirens: AUC: ↓ 4% (↓ 7 kuni ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 kuni ↑ 2) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 kuni ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 kuni ↑ 22) C _{min} : NC | Annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID | | |
| B-hepatiidi viiruse (HBV) vastased ravimid | | |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|---|---|--|
| Adefoviirdipivoksiil/tenofoviirdisoproksiil | Adefoviirdipivoksiil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 kuni ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 kuni ↓ 0) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 kuni ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 kuni ↑ 6) C _{min} : NC | Adefoviirdipivoksiili ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't ei tohi koos manustada (vt lõik 4.4). |
| C-hepatiidi viiruse (HCV) vastased ravimid | | |
| Ledipasviir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.) ¹ | Ledipasviir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 kuni ↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54 kuni ↑ 84) C _{min} : ↑ 118% (↑ 91 kuni ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 34 kuni ↑ 49) Atasanaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% (↑ 45 kuni ↑ 84) Ritonaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% (↑ 27 kuni ↑ 64) Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% (↑ 37 kuni ↑ 58) C _{min} : ↑ 47% (↑ 38 kuni ↑ 57) | Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4). |
| Ledipasviir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.) ¹ | Ledipasviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 kuni ↓ 18) | Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|--------------------------------------|---|---|
| | <p>C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 kuni ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritronaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 kuni ↑ 63)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 kuni ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 kuni ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 kuni ↑ 70)</p> | <p>süvendada Tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritronaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).</p> |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|---|---|--|
| Ledipasviir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | <p>Ledipasviir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 kuni ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 kuni ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 kuni ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 kuni ↑ 197)</p> | Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada Tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4). |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|--|---|--|
| Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.) | <p>Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 kuni ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 kuni ↑ 110)</p> | Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada Tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4). |
| Sofosbuviir (400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 kuni ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 kuni ↑ 16)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 kuni ↑ 45) C_{min}: ↔</p> | Annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|---|---|---|
| Ribaviriin/tenofoviirdisoproksiil | Ribaviriin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 kuni ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 kuni ↑ 1) C _{min} : NC | Annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| Herpesviirusvastased ravimid | | |
| Famtsikloviir/emtritsitabiin | Famtsikloviir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 kuni ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 kuni ↑ 11) C _{min} : NC Emtritsitabiin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 kuni ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 kuni ↑ 1) C _{min} : NC | Famtsikloviiri annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| Mükobakterivastased ained | | |
| Rifampitsiin/tenofoviirdisoproksiil | Tenofoviir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 kuni ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 kuni ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 kuni ↓ 9) | Annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID | | |
| Norgestimaat/etünüülöstradiool/tenofoviirdisoproksiil | Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 kuni ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 kuni ↑ 24) C _{min} : NC Etünüülöstradiool: AUC: ↓ 4% (↓ 9 kuni ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 kuni ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 kuni ↑ 6) | Norgestimaadi/etünüülöstradiooli/Tenofoviirdisoproksiili annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| IMMUNOSUPPRESSANDID | | |
| Takroliimus/tenofoviirdisoproksiil/emtritsitabiin | Takroliimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 kuni ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 kuni ↑ 9) C _{min} : NC Emtritsitabiin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 kuni ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 kuni ↓ 5) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 kuni ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 kuni ↑ 27) C _{min} : NC | Takroliimuse annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID | | |
| Metadoon/tenofoviirdisoproksiil | Metadoon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 kuni ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 kuni ↑ 14) C _{min} : NC | Metadooni annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |

NC = ei ole arvatud.

¹ Ledipasviiri/sofosbuviiriga samaaegsel manustamisel saadud andmed. Vaheldumisi manustamine (12-tunniste vahedega) andis sarnased tulemused.

² Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et emtritsitabiin ja tenofoviirdisopoksiil ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed emtritsitabiini ja Tenofoviirdisopoksiiliga ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Seetõttu võib Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kasutamist raseduse ajal kaaluda, kui see on vajalik.

Imetamine

On ilmnenu, et emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad rinnapiima. Andmed emtritsitabiini ja tenofoviiri toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Seetõttu ei tohi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't kasutada rinnaga toitmise ajal.

HIV ülekandumise vältimiseks imikule ei soovitata HIV-infektsiooniga naistel üldreeglina mitte mingil tingimusel oma imikuid rinnaga toita.

Fertiilsus

Emtritsitabiini/tenofoviirdisopoksiili toime kohta inimestele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita emtritsitabiini ega tenofoviirdisopoksiili kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Isikuid tuleb teavitada sellest, et ravi ajal nii emtritsitabiini kui ka tenofoviirdisopoksiiliga võib tekkida peeringlus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Avatud randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934, vt lõik 5.1) kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks, mis võivad olla või on tõenäoliselt seotud emtritsitabiini ja/või tenofoviirdisopoksiiliga, olid iiveldus (12%) ja kõhulahtisus (7%). Emtritsitabiini ja tenofoviirdisopoksiili ohutusprofiilid olid selles uuringus samad, nagu eelnevalt saadud kogemuste põhjal eraldi manustatud koostisosadel koos teiste retroviirusvastaste toimeainetega.

Kõrvaltoimete koondtabel

Alljärgnevalt on tabelis 3 organsüsteemide ja esinemissageduse järgi toodud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt täheldatud HIV-1 infektsiooniga patsientide kõrvaltoimed, mille puhul esineb kahtlus (vähemalt võimalikule) seosele tenofoviirdisopoksiili ja emtritsitabiini raviga. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 3. Kliinilisel uuringul ja turuletulekujärgsetel kogemustel põhinevate tenofoviirdisopoksiili ja emtritsitabiiniga seostatavate kõrvaltoimete koondtabel

| Esinemissagedus | Emtritsitabiin | Tenofoviirdisopoksiil |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i> | | |
| Sage: | neutropeenia | |
| Aeg-ajalt: | aneemia ² | |
| <i>Immuunsüsteemi häired:</i> | | |

| Esinemissagedus | Emtritsitabiin | Tenofoviirdisoproksiil |
|---|--|---|
| Sage: | allergiline reaktsioon | |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i> | | |
| Väga sage: | | hüpfosfateemia ¹ |
| Sage: | hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia | |
| Aeg-ajalt: | | hüpokaleemia ¹ |
| Harv: | | laktatsidoos |
| <i>Psühhiaatrilised häired:</i> | | |
| Sage: | unetus, ebaharilikud unenäod | |
| <i>Närvisüsteemi häired:</i> | | |
| Väga sage: | peavalu | pearinglus |
| Sage: | pearinglus | peavalu |
| <i>Seedetrakti häired:</i> | | |
| Väga sage: | kõhulahtisus, iiveldus | kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus |
| Sage: | amülaasi (kaasa arvatud pankrease amülaasi) sisalduse tõus, seerumi lipaasisisalduse tõus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia | kõhuvalu, kõhu paisumine, soolegaasid |
| Aeg-ajalt: | | pankreatiit |
| <i>Maksa ja sapiteede häired:</i> | | |
| Sage: | aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja/võialaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, hüperbilirubineemia | transaminaaside sisalduse suurenemine |
| Harv: | | maksasteatoos, hepatiit |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i> | | |
| Väga sage: | | lööve |
| Sage: | vesivilliline lööve, mädavilliline lööve, makulopapuloosne lööve, lööve, sügelus, urtikaaria, naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) ² | |
| Aeg-ajalt: | angioödeem ³ | |
| Harv: | | angioödeem |
| <i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i> | | |
| Väga sage: | kreatiinkinaasi tõus | |
| Aeg-ajalt: | | rabdomüolüüs ¹ , lihasnõrkus ¹ |
| Harv: | | osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ^{1,3} , müopaatia ¹ |
| <i>Neerude ja kuseteede häired:</i> | | |
| Aeg-ajalt: | | kreatiniini sisalduse tõus, proteiinuuria, neerude proksimaalne tubulopaatia, sh Fanconi sündroom |
| Harv: | | neerupuudulikkus (äge ja krooniline), äge tubulaarne nekroos, nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) ³ , nefrogeenne diabetes insipidus |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i> | | |
| Väga sage: | | asteenia |
| Sage: | valu, asteenia | |

¹ See kõrvaltoime võib tekkida neerude proksimaalse tubulopaatia tagajärjel. Selle haiguse puudumisel ei ole sellel ilmselt põhjuslikku seost tenofoviirdisoproksiiliga.

² Emtritsitabiini manustamisel lastele oli sage aneemia ja väga sage naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon).

³ See kõrvaltoime esines turuletulekujärgsel jälgimisel, kuid seda ei täheldatud emtritsitabiini randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes täiskasvanutel või HIV-ga lastel ega tenofoviirdisoproksiili randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ega tenofoviirdisoproksiili laiendatud kättesaadavusega programmis. Esinemissagedus tuletati statistilistest arvutustest, mis põhinesid emtritsitabiini saavate patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes (n = 1563) või tenofoviirdisoproksiili saavate patsientide koguarvul randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ja laiendatud kättesaadavusega programmis (n = 7319).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerufunktsiooni kahjustus. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võib põhjustada neerufunktsiooni kahjustust, mistõttu on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4). Tavaliselt laheneb või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast ravi tenofoviirdisoproksiiliga katkestamist. Mõnedel HIV-1 infektsiooniga patsientidel ei lahenenud kreatiniini kliirensi vähenemine siiski täielikult vaatamata ravi katkestamisele tenofoviirdisoproksiiliga. Neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäielikuks taastumiseks vaatamata ravi katkestamisele tenofoviirdisoproksiiliga (vt lõik 4.4).

Koostoimed didanosiiniga. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav, sest selle tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%, mis võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.5). Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega.

Metaboolsed näitajad. Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom. Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos. Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviirusvastast kombineeritud ravi. Selle kõrvaltoime esinemissagedus ei ole teada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ei soovitata sellel rühmal kasutada (vt lõik 4.2).

Muud eripopulatsioonid

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid. Tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Kaasuva HIV-/HBV-infektsiooniga või HCV-infektsiooniga patsiendid. Uuringus GS-01-934 oli väikesel arvul HIV-infektsiooni ja kaasuva HBV-infektsiooni (n = 13) või HCV-infektsiooniga (n = 26) patsientidel emtritsitabiini ja/või tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimete profiil sarnane nende HIV-infektsiooniga patsientidega, kellel ei esinenud kaasuvat infektsiooni. Kuid nagu oodata võis, esines kaasuva HBV-infektsiooniga patsientidel ASAT ja ALAT tõusu sagedamini kui HIV-infektsiooniga patsientidel üldiselt.

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist. HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast ravi lõpetamist

ilmnenud hepatiidi ägenemise nii kliinilisi kui ka laboratoorseid tõendeid (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse suhtes (vt lõik 4.8) ja rakendada standardset üldtoetavat ravi.

Hemodialüüsi teel on eemaldatav kuni 30% emtritsitabiini ja ligikaudu 10% tenofoviiri annusest. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, kombinatsioonid. ATC-kood: J05AR03.

Toimemehhanism

Emtritsitabiin on tsütidiini nukleosiidanaloo. Tenofoviirdisoproksiil muudetakse *in vivo* tenofoviiriks, adenosiinmonofosfaadi nukleosiidmonofosfaadi (nukleotiidi) analoogiks. Nii emtritsitabiinil kui ka tenofoviiril on spetsiifiline toime inimese immuunpuudulikkuse viirusesse (HIV-1 ja HIV-2) ning B-hepatiidi viirusesse (HBV).

Emtritsitabiin ja tenofoviir fosforüülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt vastavalt emtritsitabiinrifosfaadiks ja tenofoviirdifosfaadiks. *In vitro* uuringutes on näidatud, et nii emtritsitabiin kui ka tenofoviir võivad täielikult fosforüüluda, kui nad esinevad rakus koos. Emtritsitabiinrifosfaat ja tenofoviirdifosfaat inhibeerivad konkureerivalt HIV-1-pöördtranskriptaasi, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine.

Nii emtritsitabiinrifosfaat kui ka tenofoviirdifosfaat on imetajate DNA polümeraaside nõrgad inhibiitorid ja ei ole leitud tõendeid toksilise toime kohta mitokondritele *in vitro* ja *in vivo*.

Viirusvastane toime *in vitro*

Emtritsitabiini ja tenofoviiri kombineerimisel *in vitro* täheldati sünergistlikku viirusvastast toimet. Aditiivseid kuni sünergistilisi toimeid täheldati uuringutes kombinatsioonis proteaasi inhibiitorite ja koos HIV-pöördtranskriptaasi inhibeervate nukleosiidi ja mittenukleosiidi analoogidega.

Resistentsus

In vitro: resistentsust on täheldatud *in vitro* ja mõnedel HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mis on tingitud M184V/I mutatsioonide arenemisest emtritsitabiin- või K65R mutatsioonide arenemisest tenofoviirravi korral. Emtritsitabiiniresistentsetel M184V/I mutatsiooniga viirustel on ristuv resistentsus lamivudiini suhtes, kuid säilib tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes. K65R mutatsiooni võib täheldada ka abakaviiri või didanosini kasutamisel ja see vähendab tundlikkust nendele toimeainetele, ning lisaks lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kelle esineb HIV-1 K65R mutatsioon. Lisaks sellele on täheldatud, et tenofoviir asendab HIV-1 pöördtranskriptaasi puhul K70E ja põhjustab madalatasemelise vähenenud tundlikkuse abakaviiri, emtritsitabiini, lamivudiini ja tenofoviiri suhtes. HIV-1 korral, mis sisaldas kolme või enamat tümidiini analoogiga seotud mutatsiooni, sealhulgas kas M41L või L210W pöördtranskriptaasi mutatsiooni, esines vähenenud tundlikkus tenofoviirdisoproksiili suhtes.

HIV-1 in vivo ravi. Avatud, randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) retroviirusvastast ravi varem mitte saanud patsientidega teostati plasma HIV-1-isolaatide genotüüpimine kõikidel patsientidel, kellel tehti kindlaks HIV RNA > 400 koopiat/ml 48., 96. või 144. nädalal või uuringuravimi manustamise varajase katkestamise hetkel. Tulemused olid 144. nädalal järgmised.

- M184V/I mutatsioon tekkis 2/19 (10,5%) isolaatides, mida analüüsiti emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili/efavirensigrupi patsientidel ja 10/29 (34,5%) isolaatides, mida analüüsiti lamivudiini/zidovudiini/efavirensigrupis (p-väärtus <0,05; Fisheri täpsustest, mis võrdleb emtritsitabiini+tenofoviirdisoproksiiligrupi lamivudiini/zidovudiinigrupiga kõikide patsientide hulgas).
- Ükski analüüsitud viirustest ei sisaldanud K65R ega K70E mutatsioone.
- Genotüübiline resistentsus efavirensile, eelkõige K103N mutatsioonile, tekkis viiruses 13/19 (68%) patsientidest emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili/efavirensigrupis ja 21/29 (72%) patsientidest võrdlusgrupis.

Kliinilised andmed

Avatud, randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) said retroviirusvastast ravi varem mitte saanud HIV-1 infektsiooniga patsiendid kas emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi (n=255) üks kord ööpäevas või lamivudiini ja zidovudiini, mida manustati kaks korda ööpäevas ja efavirensi üks kord ööpäevas (n=254). Emtritsitabiini- ja tenofoviirdisoproksiiligrupi patsientidele anti emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi 96. kuni 144. nädalani. Algväärtuste mediaanid olid plasma HIV-1 RNA-s (5,02 ja 5,00 log₁₀ koopiat/ml) ja CD4 arvus (233 ja 241 rakku/mm³) randomiseeritud gruppides sarnased. Käesoleva uuringu efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli saavutada ja säilitada kinnitust leidnud HIV-1 RNA kontsentratsioonid <400 koopiat/ml 48 nädala vältel. Efektiivsuse sekundaarne analüüs 144 nädala vältel sisaldas patsientide osakaalu HIV-1 RNA kontsentratsioonidega <400 koopiat/ml või <50 koopiat/ml ja muutust võrreldes CD4 rakkude arvu algväärtusega.

48 nädala esmase tulemusnäitaja andmed näitasid, et emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi kombinatsioon oli efektiivsema viirusvastase toimega võrreldes lamivudiini ja zidovudiini fikseeritud kombinatsiooniga koos efavirensiga, nagu näidatud tabelis 4. Tabelis 4 on toodud ka 144 nädala sekundaarse tulemusnäitaja andmed.

Tabel 4. 48 ja 144 nädala efektiivsusandmed uuringust GS-01-934, milles HIV-1 infektsiooniga, varem retroviirusvastast ravi mitte saanud patsientidele manustati emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi

| | GS-01-934 | | GS-01-934 | |
|---|---|---|---|---|
| | 48 nädalat kestnud ravi | | 144 nädalat kestnud ravi | |
| | Emtritsitabiin+ tenofoviirdisoproksiil+efavirens | Lamivudiin+ zidovudiin+ efavirens | Emtritsitabiin+ tenofoviir- disoproksiil +efavirens* | Lamivudiin+ zidovudiin+ efavirens |
| HIV-1 RNA <400 koopiat/ml (TLOVR) | 84% (206/244) | 73% (177/243) | 71% (161/227) | 58% (133/229) |
| p-väärtus | 0,002** | | 0,004** | |
| % erinevus (95% CI) | 11% (4%...19%) | | 13% (4%...22%) | |
| HIV-1 RNA <50 koopiat/ml (TLOVR) | 80% (194/244) | 70% (171/243) | 64% (146/227) | 56% (130/231) |
| p-väärtus | 0,021** | | 0,082** | |
| % erinevus (95% CI) | 9% (2%...17%) | | 8% (-1%...17%) | |
| Keskmine muutus CD4 rakkude arvus võrreldes algväärtusega (rakud/mm ³) | +190 | +158 | +312 | +271 |
| p-väärtus | 0,002 ^a | | 0,089 ^a | |
| Erinevus (95% CI) | 32 (9...55) | | 41 (4...79) | |

* Emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi saavatele patsientidele anti 96. kuni 144. nädalani emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi.

** p-väärtus põhineb Cochran-Manteli-Haenszeli testil, mis stratifitseeriti CD4 rakkude arvu

algväärtuse jaoks

TLOVR=*Time to Loss of Virologic Response* (viroloogilise vastuse kadumise piir)

a: Van Elteren test

Kliinilises randomiseeritud uuringus (M02-418) raviti 190 retroviirusvastast ravi varem mitte saanud täiskasvanut üks kord ööpäevas emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga kombinatsioonis lopinaviiri/ritonaviiriga, mida manustati üks või kaks korda ööpäevas. 48 nädala pärast oli patsientide protsent, kellel saadi lopinaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas manustamisega HIV-1 RNA <50 koopiat/ml 70% ja kaks korda ööpäevas manustamisega 64%. Keskmised muutused CD4 rakkude arvus võrreldes algväärtusega olid vastavalt +185 rakku/mm³ ja +196 rakku/mm³. Piiratud kliiniline kogemus patsientidel, kellel on nii HIV- kui ka HBV-infektsioon, osutab, et emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kasutamine retroviirusvastases kombineeritud ravis HIV-infektsiooni kontrollimiseks vähendab HBV DNA-d (vähenemine vastavalt 3 log₁₀ või 4...5 log₁₀) (vt lõik 4.4).

Lapsed

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga HIV-1 infektsiooni ravis läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ühe emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili õhukese polümeerikattega tableti bioekvivalentsus ühe emtritsitabiini 200 mg kõvakapsli ja ühe tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletiga tuvastati pärast ühekordse annuse manustamist tühja kõhuga tervetele isikutele. Pärast emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist tervetele isikutele imenduvad emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil kiiresti ning tenofoviirdisoproksiil muudetakse tenofoviiriks. Emtritsitabiini ja tenofoviiri maksimaalsed kontsentratsioonid saavutavad 0,5...3,0 tundi pärast manustamist tühja kõhuga. Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili manustamine koos toiduga pikendab tenofoviiri maksimaalse kontsentratsiooni saavutamist umbes kolmveerand tundi ja suure rasvasisaldusega või kerge einega manustamine suurendab tenofoviiri AUC ja C_{max}-i väärtust vastavalt umbes 35% ja 15% võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Tenofoviiri imendumise optimeerimiseks soovitatakse Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't manustada eelistatavalt koos toiduga.

Jaotumine

Pärast veenisistist manustamist oli emtritsitabiini ja tenofoviiri jaotusruumala vastavalt umbes 1,4 l/kg ja 800 ml/kg. Pärast emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist jaotuvad emtritsitabiin ja tenofoviir laialdaselt kogu organismis. *In vitro* oli emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega <4% ja ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 µg/ml. Tenofoviiri *in vitro* seonduvus plasma- või seerumivalkudega oli vastavalt alla 0,7 ja 7,2% tenofoviiri kontsentratsioonivahemikus 0,01...25 µg/ml.

Biotransformatsioon

Emtritsitabiin metaboliseerub piiratud määral. Emtritsitabiini biotransformatsioon hõlmab tiolrühma oksüdatsiooni, mille käigus moodustuvad 3'-sulfoksiid-diastereomeerid (ligikaudu 9% annusest) ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuroniid (ligikaudu 4% annusest). *In vitro* uuringutes tehti kindlaks, et nii tenofoviirdisoproksiil kui ka tenofoviir ei ole CYP450 ensüümide substraadid. Nii emtritsitabiin ja ka tenofoviir ei inhibeerinud *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendab mõni inimese ravimi biotransformatsiooniga seotud CYP450 tähtsamatest isoensüümidest. Emtritsitabiin ei inhibeeri ka glükuroonimise eest vastutavat ensüümi uridiin-5'-difosfoglükuronültransferaasi.

Eritumine

Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures ligikaudu 86% annusest eritub uriini ja

ligikaudu 14% väljaheitega. Kolmteist protsenti emtritsitabiini annusest esines uriinis kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min. Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

Tenofoviir eritub peamiselt neerude kaudu nii filtratsiooni teel kui ka aktiivse tubulaartransportsüsteemi vahendusel. Pärast veenisest manustamist eritub ligikaudu 70...80% annusest muutumatu kujul uriiniga. Tenofoviiri nähtav kliirens on ligikaudu 307 ml/min. Renaalne kliirens on hinnanguliselt 210 ml/min, mis ületab glomerulaarfiltratsiooni kiirust. See näitab, et tenofoviiri eliminatsioonis on tähtis osa aktiivsel tubulaarsekretsioonil. Pärast suukaudset manustamist on tenofoviiri eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 12...18 tundi.

Eakad

Eakatel patsientidel (üle 65-aastastel) ei ole emtritsitabiini või tenofoviiriga farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud.

Sugu

Emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika on meessoost ja naissoost patsientidel sarnane.

Etniline kuuluvus

Etnilisest kuuluvusest tingitud kliiniliselt olulist erinevust emtritsitabiini farmakokineetikas ei ole täheldatud. Tenofoviiri farmakokineetikat erinevates etnilistes gruppides ei ole eraldi uuritud.

Lapsed

Emtritsitabiini/tenofoviirdisopoksiiliga ei ole lastel ja noorukitel (alla 18-aastased) farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Tenofoviiri tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat hinnati 8-l HIV-1-ga nakatunud noorukieas patsiendil (vanuses 12 kuni < 18 aastat) kehakaaluga ≥ 35 kg ja 23-l HIV-1-ga nakatunud lapsel vanuses 2 kuni < 12 aastat. Tenofoviiri ekspositsioon lastel, kes said suukaudse annuse 245 mg tenofoviirdisopoksiili või 6,5 mg/kg tenofoviirdisopoksiili kehakaalu kohta kuni maksimaalse annuse 245 mg, sarnanes ekspositsiooniga täiskasvanutel, kes said kord päevas annuse 245 mg tenofoviirdisopoksiili. Tenofoviirdisopoksiiliga ei ole alla 2-aastastel lastel farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Üldiselt on emtritsitabiini farmakokineetika imikutel, lastel ja noorukitel (vanuses 4 kuud kuni 18 aastat) sarnane täiskasvanutele.

Neerufunktsiooni kahjustus

Saadaval on piiratud andmed emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika kohta pärast eraldi preparaatide manustamist koos või emtritsitabiini/tenofoviirdisopoksiilina neerufunktsiooni kahjustusega isikutel. Farmakokineetilised näitajad määrati peamiselt eraldi pärast 200 mg emtritsitabiini või 245 mg tenofoviirdisopoksiili ühekordse annuse manustamist HIV-infektsioonita patsiendile, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus. Neerufunktsiooni kahjustuse raskusaste defineeriti vastavalt kreatiniini kliirensi algväärtusele (>80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; 50...79 ml/min: neerufunktsiooni kerge kahjustus; 30...49 ml/min: neerufunktsiooni mõõdukas kahjustus; 10...29 ml/min: neerufunktsiooni raske kahjustus).

Emtritsitabiini keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) ravimi süsteemne kontsentratsioon veres suurenes väärtuselt 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ normaalse neerufunktsiooniga isikute puhul väärtusteni 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) ravimi süsteemne kontsentratsioon veres suurenes väärtuselt 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ normaalse neerufunktsiooniga isikute puhul väärtusteni 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 15985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega isikutel.

Arvatakse, et emtritsitabiini/tenofoviirdisopoksiili manustamisintervalli pikendamine mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega HIV-1 infektsiooniga patsientidel annab kõrgema maksimaalse kontsentratsiooni ja väiksema minimaalse (C_{\min}) kontsentratsiooni võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Hemodialüüsi vajavatel lõpp-stadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease - ESRD*) isikutel suurenes dialüüsides vahel ravimi süsteemne kontsentratsioon veres emtritsitabiini puhul 72 tunni jooksul väärtuseni 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja tenofoviiril puhul 48 tunni jooksul väärtuseni 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Tenofoviirdisopoksiili ohutuse, viirusvastase toime ja farmakokineetika hindamiseks manustatuna

koos emtritsitabiiniga HIV-i nakatunud neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele viidi läbi väike kliiniline uuring. Alarühmas, kuhu kuuluvatel patsientidel oli kreatiniini kliirens 50...60 ml/min ja patsiendid said ravimit üks kord ööpäevas, suurenes 2...4 korda vastuvõtlikkus tenofoviirile ja halvenes neerufunktsioon.

Maksafunktsiooni kahjustus

Emtritsitabiini/tenofoviirdisopoksiili farmakokineetikat maksafunktsiooni kahjustusega isikutel ei ole uuritud.

Emtritsitabiini farmakokineetikat ei ole uuritud erineva raskusastmega maksapuudulikkusega HBV-infektsioonita isikutel.

Maksafunktsiooni kahjustuse erineva raskusastmega (defineeritud vastavalt Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikatsioonile) HIV-infektsioonita isikutele manustati tenofoviirdisopoksiili ühekordne annus 245 mg. Tenofoviiri farmakokineetika maksafunktsiooni kahjustusega isikutel oluliselt ei muutunud, mis viitab sellele, et sellistel isikutel ei ole vaja annust korrigeerida. Keskmised (sulgudes hälbekoefitsient) tenofoviiri C_{max} -i ja $AUC_{0-\infty}$ väärtused olid tervetel isikutel vastavalt 223 (34,8%) ng/ml ja 2050 (50,8%) ng•h/ml võrreldes vastavate näitajatega 289 (46,0%) ng/ml ja 2310 (43,5%) ng•h/ml mõõduka ning 305 (24,8%) ng/ml ja 2740 (44,0%) ng•h/ml raske maksafunktsiooni kahjustusega isikutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Emtritsitabiin: Emtritsitabiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Tenofoviirdisopoksiil: Tenofoviirdisopoksiili farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes, kus manustati raviannustele sarnaseid või suuremaid annuseid rottidele, koertele ja ahvidele, saadi tulemusi, mis võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised, sh selgusid muutused neerudes ja luudes ning seerumi fosfaadisalduse vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja LMT vähenemisena (rottidel ja koertel). Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel esines luutoksilisust ≥ 5 -kordsete lastele või täiskasvanud patsientidele ettenähtud kontsentratsioonide juures; noortel nakatunud ahvidel esines luutoksilisust ülisuurte subkutaanselt manustatud kontsentratsioonide juures (≥ 40 -kordsed patsiendi annused). Uuringud rottide ja ahvidega osutasid toimeainega seotud fosfaadi imendumise vähenemisele sooles koos võimaliku LMT sekundaarse vähenemisega. Genotoksilisuse uuringutest on ilmnunud positiivsed tulemused *in vitro* hiire lümfoomirakkude testis, vastuolulised tulemused ühes Ames'i testis kasutatud tüves ja nõrgalt positiivsed tulemused USD testis primaarsetes roti hepatotsüütides. *In vivo* hiire luuüdi mikrotuumade testi tulemused olid aga negatiivsed.

Kartsinogeensuse uuringud suukaudse manustamisega rottidele ja hiirtele näitasid ainult väheseid duodenataalsete tuumorite juhte, mis esinesid hiirtel äärmiselt suure annuse puhul. Vastavate tuumorite teke inimestel on ebatõenäoline.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas maternaalset toksilisust põhjustavates annustes tenofoviirdisopoksiil peri- ja postnataalse toksilisuse uuringus järglaste elulemusindeksit ja kehamassi.

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisopoksiili kombinatsioon: Nende kahe koostisosa kombinatsiooni uurivates üks kuu või vähem kestvates genotoksilisuse ja kroonilise toksilisuse uuringutes ei täheldatud toksikoloogiliste toimete tugevnemist võrreldes uuringutega, milles võrreldi koostisosi eraldi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Eelželatiniseeritud tärklis
Naatriumkroskarmelloos
Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumstearüülfumaraat
Steariinhape

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos 5 cP
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 1 kuu.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blistrid

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalblistris, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

HDPE pudel

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida pudel tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blistrid

OPA/Alu/PE+DES/ - alumiiniumblistrid.
Pakendi suurused: 28 ja 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudel

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on polüpropüleenist kork ja sisaldab kuivatusainet (silikageel).
Pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti (1x30) ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3x30).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Blistrid

28 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1182/001

84 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1182/003

Pudel

30 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1182/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28 aprill 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab, et kõik arstid, kellelt eeldatakse Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. välja kirjutamist täiskasvanud patsientidele või neil selle kasutamist, saavad arsti teavitusmaterjalid, mis sisaldavad ravimi omaduste kokkuvõtet ja järgmisi asjakohaseid teavitusmaterjale:

- HIV-infektsiooni toime neerufunktsioonile

Teavitusmaterjal HIV-infektsiooni toime kohta neerufunktsioonile peab sisaldama järgmist olulist teavet:

- Neeruhaiguste risk on suurenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, kes saavad tenofoviirdisproksiil sisaldavaid ravimeid nagu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't võib kasutada neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ainult juhul, kui potentsiaalne kasulikkus on suurem kui võimalikud riskid
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kasutamist tuleb vältida, kui samaaegselt kasutatakse nefrotoksilisi ravimeid või neid on hiljuti kasutatud. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kasutamisel koos nefrotoksiliste ravimitega tuleb tähelepanelikult jälgida neerufunktsiooni soovitatava ajakava kohaselt
- Enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -ravi alustamist tuleb patsientidel kontrollida neerufunktsiooni ravieelseid näitajaid
- Neerufunktsiooni korrapärase jälgimise olulisus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. - ravi ajal
- Neerufunktsiooni jälgimise soovitatav ajakava, võttes arvesse neerufunktsiooni kahjustuse teiste riskitegurite olemasolu või puudumist
- Kreatiniini kliirensi arvutuslükati kasutamise juhised.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP blistritele ja pudelile

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (mis vastab 300,7 mg tenofoviirdisoproksiilsuktsinaadile ehk 136 mg tenofoviirile).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

Lisainfo saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.

Blistritele:

28 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudelile:

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pudel

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 1 kuu.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**Blistrid**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalblistris, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Pudel

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**Blistrid:**

28 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1182/001

84 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1182/003

Pudel:

30 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1182/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

| |
|--|
| 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED |
|--|

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (OPA/Alu/PE+DES-Alu foolium)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

KRKA

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (mis vastab 300,7 mg tenofoviirdisoproksiilsuktsinaadile ehk 136 mg tenofoviirile).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

Lisainfo saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 1 kuu.

Avamise kuupäev: _____

| |
|-------------------------------------|
| 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED |
|-------------------------------------|

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

| |
|--|
| 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE |
|--|

| |
|--|
| 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS |
|--|

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

| |
|-------------------------------------|
| 12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID) |
|-------------------------------------|

| |
|--------------------------|
| 13. PARTII NUMBER |
|--------------------------|

Lot

| |
|---|
| 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED |
|---|

| |
|--------------------------|
| 15. KASUTUSJUHEND |
|--------------------------|

| |
|--|
| 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS) |
|--|

| |
|--|
| 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD |
|--|

| |
|--|
| 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED |
|--|

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (*Emtricitabinum/Tenofovirum disoproxilum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmist
3. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ja milleks seda kasutatakse

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisaldab kahte toimeainet: emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili. Mõlemad toimeained on retroviirusvastased ravimid, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks. Emtritsitabiin on nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitor ja tenofoviir on nukleotiid-pöördraskriptaasi inhibiitor. Siiski on mõlemad üldiselt tuntud kui nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid ja nad funktsioneerivad sekkudes normaalse ensüümi (pöördraskriptaasi) töösse, mis on esmavajalik viirusele enese reprodutseerimiseks.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse tüüp 1 (HIV-1) infektsiooni raviks** 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't tuleb HIV-infektsiooni raviks kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't võib manustada eraldi samas annuses kasutatavate emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili asemel.

HIV-positiivsed inimesed võivad selle ravimi võtmise ajal siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

2. Mida on vaja teada enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmist

Ärge võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't, kui olete emtritsitabiini, tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiilsuktsinaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline.**

Kui see puudutab teid, öelge seda kohe oma arstile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmise ajal HIV-i raviks:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võib kahjustada neerusid.** Enne ravi ja ravi ajal võib arst määrata teile vereanalüüsid, et hinnata neerufunktsiooni. Õelge oma arstile, kui teil on olnud neeruhaigus või kui analüüsid on näidanud, et teil on neerudega probleeme. Kui teil on neerudega probleeme, võib teie arst soovitada teil lõpetada Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmise, või kui teil on juba HIV, võtta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't harvemini. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kasutamine ei ole soovitatav, kui teil on raske neeruhaigus või saate dialüüsi.

Luustiku probleemid (mõnikord tekivad luumurrud) võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“).

- **Õelge oma arstile, kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** HIV-iga nakatunud patsientidel, kellel on ka maksahaigus (sh krooniline B- või C-hepatiit), keda ravitakse retroviirusvastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb B- või C-hepatiit, valib teie arst teile prima raviskeemi.
- Enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmise alustamist **olge teadlik, kas te olete nakatunud B-hepatiidi viirusega (HBV).** Kui teil on HBV, on Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmise lõpetamisel tõsine maksaprobleemide tekkerisk hoolimata sellest, kas teil on ka HIV või mitte. Oluline on mitte lõpetada Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata, vt lõik 3 „Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmist“.
- **Õelge oma arstile, kui olete üle 65 aasta vana.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel.
- **Kui teil on laktoositalumatus, pidage nõu oma arstiga** (vt allpool selle lõigu alajaotist „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisaldab laktoosi“).

Lapsed ja noorukid

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't ei kasutata alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

Ärge võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't, kui te juba kasutate teisi ravimeid, mis sisaldavad Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. koostisosi (emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili) või ükskõik milliseid teisi viirusvastaseid ravimeid, mis sisaldavad tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmine koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid:

väga tähtis on öelda oma arstile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest

- aminoglükosiidid (bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- amfoteritsiin B (seeninfektsioonide raviks)
- foskarnet (viirusinfektsioonide raviks)
- gantsükloviir (viirusinfektsioonide raviks)
- pentamidiin (infektsioonide raviks)
- vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- interleukiin-2 (vähi raviks)
- tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks)
- mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd, luu- või lihasvalu leevendamiseks)

Kui te võtate HIV-i ravimiseks teist retroviirusvastast ravimit, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriks, võib arst määrata teile vereanalüüsid, et tähelepanelikult jälgida teie neerufunktsiooni.

Samuti on oluline öelda oma arstile, kui te võtate C-hepatiidi nakkuse raviks ledipasviiri/sofosbuviri.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmine koos teiste didanosiooni sisaldavate ravimitega (HIV-infektsiooni raviks). Kasutades Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't koos teiste viirusvastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosiooni, võib didanosiooni sisaldus veres suurened ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärme põletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnel juhul põhjustab surma. Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid ravida tenofoviiri ja didanosiooni kombinatsiooniga.

Öelge oma arstile, kui te võtate mis tahes muid ravimeid. **Öelge oma arstile või apteekrile**, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. koos toidu ja joogiga

- Alati kui võimalik, võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't koos toiduga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamise kohta raseduse ajal on kliinilisi andmeid piiratud hulgal, ja tavaliselt seda ei manustata rasedatele naistele, välja arvatud juhtudel, kui see on absoluutselt vajalik.
- Kui olete naine, kes võib rasestuda Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -ravi ajal, peate rasestumise vältimiseks kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Kui te rasestute või planeerite rasedust, peate pöörduma oma arsti poole, et arutada temaga Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -ravi võimalikku kasu ja ohte nii teile kui teie lapsele.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks soovida regulaarselt teha vereanalüüse ja teisi diagnostilisi analüüse. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

- **Ärge toitke last rinnaga Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. -ravi ajal**, sest selles ravimis sisalduv toimeaine eritub inimese rinnapiima.
- Kui teil on HIV, soovitakse rinnaga mitte toita, et vältida rinnapiima kaudu HIV ülekandumist vastsündinule.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmise ajal uimasus, **ärge juhtige autot** ega kasutage masinaid või mehhanisme.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisaldab naatriumi

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, st on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't võtta

- **Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.** Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. soovitatav annus on:

- **Täiskasvanud:** üks tablett ööpäevas. Alati kui võimalik, võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't koos toiduga.

Kui teil on raskusi neelamisega, võite lusikaotsaga tableti purustada. Seejärel segage pulber ligikaudu 100 ml (poole klaasitäie) vee, apelsini- või viinamarjamahlaga ja jooge otsekohe ära.

- **Võtke alati arsti poolt soovitatud annus,** et olla kindel ravimi täielikus efektiivsuses ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.
- Teie arst määrab teile Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't koos teiste retroviirusvastaste ravimitega. Nende ravimite võtmise kohta lugege palun teiste retroviirusvastaste ravimite pakendi infolehti.

Kui teil on täiendavaid küsimusi selle kohta, kuidas ennetada HIV-iga nakatumist või vältida teiste inimeste HIV-ga nakatamist, rääkige oma arstiga.

Kui te võtate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't kogemata rohkem kui on soovitatud annus, pidage nõu oma arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse erakorralise meditsiini osakonda nõustamiseks. Võtke pakend tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

Kui te unustate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't võtta

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. annust võtmata.

- **Kui märkate seda 12 tunni jooksul** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. plaanipärasest võtmise ajast, võtke tablett eelistatult koos toiduga niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus oma tavalisel ajal.
- **Kui märkate seda 12 tunni või rohkema aja jooksul pärast** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. plaanipärasest võtmist, jätke vahelejäanud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus eelistatult koos toiduga raviskeemis ettenähtud ajal.

Kui oksendasite vähem kui ühe tunni jooksul pärast Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmist, võtke teine tablett. Teist tabletti ei ole vaja võtta, kui oksendasite rohkem kui 1 tund pärast Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmist.

Kui te lõpetate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmise

- Tablettide võtmise lõpetamine võib vähendada teile arsti poolt määratud HIV-vastase ravi tõhusust.

Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

- **Kui teil on B-hepatiit,** on eriti oluline mitte lõpetada ravi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 'ga arstiga esmalt nõu pidamata. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnedel kaugemalearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole ravi lõpetamine soovitatav, kuna see võib põhjustada hepatiidi ägenemist, mis võib olla

eluohtlik.

Teatage oma arstile kohe uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed:

- **Laktatsidoos** (piimhappe liiasus veres) on harv, aga potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime. Laktatsidoosi esineb sagedamini naistel (eriti ülekaalulistel) ja maksahaigusega inimestel. Järgmised võivad olla laktatsidoosi sümptomiteks:
 - sügav kiirenenud hingamine
 - unisus
 - iiveldus, oksendamine
 - kõhuvalu.

Kui arvate, et teil on laktatsidoos, otsige kohe meditsiinilist abi.

- **Põletiku või infektsiooni mis tahes sümptomid.** Mõnel patsiendil, kellel on kaugemalearenenud HIV-infektsioon (AIDS) ja oportunistlikke infektsioone (nõrga immuunsüsteemiga inimestel tekkivad infektsioonid) sisaldav anamnees, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida varasemate infektsioonide sümptomid. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunreaktsiooni paranemisest, mis võimaldab organismil võidelda infektsioonidega, mis võivad olla olnud olemas ilma selgete sümptomiteta.
- **Autoimmuunhäired**, kui immuunsüsteem ründab tervet kudet, võivad samuti tekkida pärast HIV-infektsiooni raviks mõeldud ravimite võtmise alustamist. Autoimmuunhäired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi algust. Jälgige infektsiooni mis tahes sümptomeid või teisi sümptomeid, nt:
 - lihasnõrkus;
 - kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus;
 - südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus.

Kui märkate neid või mis tahes põletiku või infektsiooni sümptomeid, otsige kohe meditsiinilist abi.

Võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1-l 10-st inimesest):

- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
- pearinglus, peavalu
- lööve
- nõrkustunne.

Analüüsid võivad näidata:

- vere fosfaadisisalduse vähenemist
- kreatiinkinaasi tõus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1-l 10-st inimesest):

- valu, kõhuvalu
- unehäired, ebaharilikud unenäod

- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena, paisumistunne, soolegaasid
- lööbed (sealhulgas punased täpid või laigud, mõnikord koos villide ja nahatursega), mis võivad olla allergilised reaktsioonid, sügelus, nahavärvuse muutused, sealhulgas naha laiguline tumenemine
- teised allergilised reaktsioonid, nagu hingeldus, tursed või pearinglus.

Analüüsid võivad näidata:

- vähenenud vere valgeliblede arvu (vere valgeliblede arvu vähenemine võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks)
- suurenenud triglütseriidide (rasvhapete), sapphapete ja suhkru sisaldust veres
- maksa- ja kõhunäärmeprobleeme.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1-l 100-st inimesest):

- valu kõhus, mis on põhjustatud kõhunäärmepõletikust
- näo, huulte, keele või kõri paistetus
- aneemia (vähenenud vere punaliblede arv)
- lihaste lagunemine, lihasvalu või –nõrkus, mis võib olla põhjustatud neerutuubulite rakkude kahjustusest.

Analüüsid võivad näidata:

- vere kaaliumisisalduse vähenemist
- kreatiniinisalduse tõusu veres
- muutusi uriinis.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1-l 1000-st inimesest):

- laktatsidoos (vt *Võimalikud tõsised kõrvaltoimed*)
- rasvmaks
- kollane nahk või silmad, sügelus, või valu kõhus, mis on põhjustatud maksapõletikust
- neerupõletik, rohke urineerimine ja janutunne, neerufunktsiooni kahjustus, neerutuubulite rakkude kahjustus
- luude pehmenemine (kaasneb luuvalu ning mõnikord tekivad luumurrud)
- seljavalu, mida põhjustavad probleemid neerudega.

Neerutuubulite rakkude kahjustus võib seostuda lihaste lagunemise, luude pehmenemise (kaasneb luuvalu ning mõnikord tekivad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkuse ja vere kaaliumi- või fosfaadisisalduse vähenemisega.

Kui märkate mõnda eespool nimetatud kõrvaltoimetest või kui mõni kõrvaltoime ägeneb, informeerige oma arsti või apteekrit.

Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata.

- **Luustiku probleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi (nt emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili) saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe kärbumine, mille põhjuseks on luu verevarustuse häired). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla ravimi pikaaegne võtmine, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, väga nõrk immuunsüsteem ja ülekaalulisus. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus
 - hellus ja valud liigestes (eriti puusas, põlves ja õlas)
 - liikumisraskused.

Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

HIV-i ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on

osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Blistrid

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalblistris, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Pudel

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 1 kuu.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisaldab

- Toimeained on emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil.
Üks tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (mis vastab 300,7 mg tenofoviirdisoproksiilsuktsinaadile või 136 mg tenofoviirile).
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: eelželatiniseeritud tärklis, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumstearüülfumaraat, steariinhape.
Õhuke polümeerikatte: hüpromelloos 5 cP, titaandioksiid (E171), makrogool, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132). Vt lõik 2 „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. sisaldab laktoosi“.

Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. välja näeb ja pakendi sisu

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, ovaalsed, kaksikkumerad tabletid mõõtmetega 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. on saadaval 28 ja 84 õhukese polümeerikattega tableti kaupa karpides ja blistrites.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. on saadaval ka 30 tabletiga pudelis, mis on varustatud plastikust korgiga ja sisaldab kuivatusainet (silikageel), mis tuleb tablettide kaitseks pudelisse jätta.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tableti ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootjad

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

Slovenská republika

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

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

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)203 751 1888

Infoleht on viimati uuendatud.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.