

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### *HIV-1 infektsiooni ravi*

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on näidustatud ka HIV-1 infektsiooniga noorukitele, kellel NRTI-vastase resistentsuse või toksiliste toimete tõttu on välistatud esmavaliku ravimite kasutamine (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

#### *Kokkupuute-eelne profülaktika*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on näidustatud koos turvalisema seksi harrastamisega kokkupuute-eelseks profülaktikaks, et vähendada sugulisel teel leviva HIV-1 infektsiooniga nakatumise riski kõrge riskiga täiskasvanutel ja noorukitel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka manustamist peab alustama HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

#### Annustamine

*HIV ravi täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg: Üks tablett üks kord ööpäevas.*

*HIV ennetamine täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg: üks tablett üks kord ööpäevas.*

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

Juhul kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka annus jääb vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, tuleb Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka annus võimalikult ruttu manustada ja jätkata plaanipärasest annustamisgraafikut. Juhul kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 võtmist esineb oksendamist, tuleb võtta veel üks tablett. Juhul kui oksendamist esineb rohkem kui 1 tund pärast Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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).

#### *Neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'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 täiskasvanutele**

	<b>HIV-1 infektsiooni ravi</b>	<b>Kokkupuute-eelne profülaktika</b>
Kerge neerufunktsiooni kahjustus (CrCl 50...80 ml/min)	Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmed toetavad manustamist üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).	Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmed toetavad manustamist üks kord ööpäevas ilma HIV-1 infektsioonita patsientidel, kelle CrCl 60...80 ml/min. Ei soovitata ilma HIV-1 infektsioonita isikutel, kelle CrCl < 60 ml/min, kuna ravimit ei ole selles populatsioonis uuritud (vt lõike 4.4 ja 5.2).
Mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (CrCl 30...49 ml/min)	Soovitav on 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).	Ei soovitata selles populatsioonis kasutada.
Raske neerufunktsiooni kahjustusega (CrCl < 30 ml/min) ja hemodialüüsi saavad patsiendid	Ei soovitata kasutada, kuna sobiv annuse vähendamine ei ole saavutatav kombineeritud tabletiga.	Ei soovitata selles populatsioonis kasutada.

#### *Neerufunktsiooni kahjustusega lapsed*

Kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega alla 18-aastastel isikutel ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

#### *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 12 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.2).

#### Manustamisviis

Suukaudne manustamine. Eelistatud on manustamine koos toiduga.

Õhukese polümeerikattega tableti 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.

Kasutamine kokkupuute-eelseks profülaktikaks isikutel, kelle HIV-1 staatus on teadmata või positiivne.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### 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 HIV-i ülekandumise vältimiseks nakatunud isikutelt vastavalt riiklikele juhenditele.

#### HIV-1 mutatsioonidega patsiendid

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

#### HIV-1 infektsiooni üldine ennetusstrateegia

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ei ole alati tõhus HIV-1 viiruse saamise ennetamisel. Kaitse tekkimise algus pärast Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi alustamist ei ole teada.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't tohib kokkupuute-eelseks profülaktikaks kasutada ainult osana üldisest HIV-1 infektsiooni ennetusstrateegiast, sh teiste HIV-1 ennetusmeetmete kasutamine (nt kondoomide järjepidev ja õige kasutus, HIV-1 staatuse teadmine, teiste sugulisel teel levivate infektsioonide regulaarne kontrollimine).

#### *Resistentsuse tekkimise oht tuvastamata HIV-1 infektsiooni korral*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't tohib kasutada ainult HIV-1 infektsiooniga nakatumise riski vähendamiseks isikutel, kes on saanud kinnituse HIV-negatiivse seisundi kohta (vt lõik 4.3). Isikud peavad saama sageli (nt iga 3 kuu järel) kinnituse, et nad on HIV-negatiivsed, kasutades kombineeritud antigeeni-antikeha testi ja võttes samal ajal Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't kokkupuute-eelseks profülaktikaks.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka üksi ei toimi HIV-1 täieliku ravirežiimina ja tuvastamata HIV-1 infektsiooniga isikutel, kes on võtnud ainult Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't, on

tekkinud HIV-1 resistentsuse mutatsioonid.

Kui esineb ägeda viirusinfektsiooniga kooskõlas olevaid kliinilisi sümptomeid ja kahtlustatakse hiljutist (< 1 kuu) kokkupuudet HIV-1-ga, tuleb Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamine edasi lükata vähemalt üheks kuuks ja enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamise hakkamist kokkupuute-eelseks profülaktikaks tuleb HIV-1 staatus uuesti kinnitada.

#### *Ravijärgimuse olulisus*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka efektiivsus HIV-1-ga nakatumise riski vähendamisel on tugevas korrelatsioonis ravijärgimusega, mida näitavad mõõdetavad ravimisisaldused veres (vt lõik 5.1). Ilma HIV-1 infektsioonita isikuid tuleb sagedaste ajavahemike järel nõustada Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka igapäevase annustamisgraafiku range järgimise osas.

#### 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.

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ohutus ja tõhusus kokkupuute-eelseks profülaktikaks HBV- või HVC-infektsiooniga patsientidel ei ole teada.

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 või sofosbuviri/velpatasviiriga*“ allpool.

Tenofoviirdisoproksiil 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'ga HBV-nakkusega patsientidel võib olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. HBV-nakkusega patsiente, kellel Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi katkestatakse, tuleb hoolikalt jälgida nii sümptomaatika kui ka laboratoorsete analüüside 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 dekompenatsiooni.

#### 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 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 ja luudele täiskasvanutel

##### *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).

#### *Neerufunktsiooni jälgimine*

Enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi alustamist HIV-1 infektsiooni raviks või kokkupuute-eelseks profülaktikaks on soovitatav kõikidel isikutel arutada kreatiniini kliirens. Ilma neeruhaiguse riskifaktoriteta isikutel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (kreatiniini kliirensit ja seerumi fosfaati) kahe kuni nelja kasutamisdala 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.

#### *Neerufunktsiooni käsitus HIV-1 infektsiooniga patsientidel*

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'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'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'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...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...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'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't pikendatud manustamisintervalliga. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'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).

#### *Neerufunktsiooni käsitus kokkupuute-eelse profülaktika ajal*

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ei ole uuritud HIV-1 infektsioonita inimestel, kellel kreatiniini kliirens on < 60 ml/min ja seetõttu ei soovitata seda sellel populatsioonil kasutada. Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) või kreatiniini kliirens langeb < 60 ml/min ükskõik millisel Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't kokkupuute-eelseks profülaktikaks saaval patsiendil, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamise katkestamise vajadust tuleb kaaluda patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on langenud < 60 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus langenud < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamise katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

#### *Toime luudele*

Luukahjustused nagu osteomalaatsia, mis võivad väljenduda püsiva või tugevneva luuvaluna ning

mille tõttu võivad aeg-ajalt tekkida ka luumurrud, võivad olla seotud tenofoviirdisoproksiilist põhjustatud neerude proksimaalse tubulopaatiaga (vt lõik 4.8).

Samuti võib tenofoviirdisoproksiil põhjustada luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

#### *HIV-1 infektsiooni ravi*

144 nädalat kestnud kontrollrühmaga kliinilises uuringus (GS-99-903), mis võrdles tenofoviirdisoproksiili stavudiiniga kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga retroviirusvastast ravi varem mitte saanud patsientidel, täheldati mõlemas ravirühmas reieluukaela ja lülisamba luu 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 selles uuringus 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. Arvestades tenofoviirdisoproksiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisoproksiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb suure luumurruriskiga osteoporoosiga patsientidel kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

#### *Kokkupuute-eelne profülaktika*

Kliinilistes uuringutes HIV-1-ga mittenakatunud isikutel täheldati LMT vähest vähenemist. 498 mehega läbiviidud uuringus oli emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili profülaktikaks saavatel meestel (n = 247) võrreldes platseebot saavate meestega (n = 251) 24. nädalaks reieluukaela, selgroo, lülisamba ja pöörli LMT keskmine muutus algväärtusest vahemikus -0,4% kuni -1,0%.

#### Toime neerudele ja luudele lastel

HIV-1 infektsiooniga laste ravimisel on tenofoviirdisoproksiili toimete pikaajalised mõjud neerudele ja luudele ebaselged, samuti Emtritsitabiini/tenofoviiri pikaajaliste mõjude kohta neerudele ja luudele, kui seda kasutatakse kokkupuute-eelseks profülaktikaks nakatumata noorukitel (vt lõik 5.1). Lisaks ei saa täiesti kindel olla nefrotoksilise toime pöördumises pärast tenofoviirdisoproksiili ravi katkestamist HIV-1 infektsiooni korral või pärast emtritsitabiini/tenofoviiri kasutamise lõpetamist kokkupuute-eelseks profülaktikaks.

Soovitav on läheneda multidistsiplinaarselt, et hinnata emtritsitabiini/tenofoviiri kasutamise riski/kasu suhet HIV-1 infektsiooni ravi ja kokkupuute-eelse profülaktika korral, otsustada ravi ajal sobivate jälgimismeetodite kasutamine (sh otsustada, millal tuleb ravi katkestada) ning kaaluda toidulisandite kasutamise vajadust individuaalselt.

Kui emtritsitabiini/tenofoviiri kasutatakse kokkupuute-eelseks profülaktikaks, tuleb iga visiidi käigus isikuid uuesti hinnata, et teha kindlaks, kas neil on HIV-1 infektsiooni kõrge risk. HIV-1 infektsiooni risk peab olema tasakaalustatud emtritsitabiini/tenofoviiri pikaajalise kasutamisega kaasnevate võimalike toimetega neerudele ja luudele.

#### *Toime neerudele*

Kliinilises uuringus GS-US-104-0352 on HIV-1 infektsiooniga lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat kirjeldatud proksimaalsele renaalsele tubulopaatialle vastavaid kõrvaltoimeid neerudele (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

#### *Neerufunktsiooni jälgimine*

Enne HIV-1 ravi või kokkupuute-eelse profülaktika alustamist emtritsitabiini/tenofoviiriga tuleb hinnata neerufunktsiooni (kreatiini kliirensit ja seerumi fosfaadisaldust) ja ravi ajal tuleb neid jälgida nagu ka täiskasvanuid (vt ülal).

### *Neerufunktsiooni käsitlus*

Kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't saaval lapsel on seerumi määratud fosfaadisisaldus < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), tuleb neerufunktsiooni ühe nädala jooksul uuesti kontrollida, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Kui kahtlustatakse või tuvastatakse kõrvalekaldeid neerufunktsioonis, tuleb konsulteerida nefroloogiga, et kaaluda emtritsitabiini/tenofoviiri kasutamise katkestamist. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamise katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

### *Koosmanustamine ja nefrotoksilise toime risk*

Kehtivad samad soovitusel kui täiskasvanutel (vt „*Samaaegne manustamine teiste ravimitega*“ allpool).

### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega alla 18-aastastel isikutel ei ole soovitatav (vt lõik 4.2). Ravi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga ei tohi alustada neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja tuleb katkestada lastel, kellel Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamise ajal tekib neerufunktsiooni kahjustus.

### *Toime luudele*

Tenofoviirdisoproksiili kasutamine võib põhjustada LMT vähenemist. Tenofoviirdisoproksiiliga seotud LMT muutuste pikaajaline mõju luutervisele ja luumurdude riskile tulevikus on ebaselge (vt lõik 5.1).

Kui lapsel on emtritsitabiini/tenofoviiri kasutamise ajal tuvastatud või kahtlustatakse luukahjustusi, tuleb konsulteerida endokrinoloogi ja/või nefroloogiga.

### 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 märkimisväärsem 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 (hüpertoonia, krambid, 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 tõbi ja autoimmuunhepatiit); 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'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 liikumiskasvused.

### Samaaegne manustamine teiste ravimitega

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud nefrotoksilisi ravimeid (vt lõik 4.5). Kui samaaegne kasutamine koos nefrotoksiliste toimeainetega 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'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'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't ei tohi manustada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

### *Kasutamine koos ledipasviiri ja sofosbuviri, sofosbuviri ja velpatasviiri või sofosbuviri, velpatasviiri ja voksilapreviiriga*

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

Tenofoviirdisoproksiili ohutust manustamisel koos ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri 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/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegselt tenofoviirdisoproksiiliga ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga, tuleb jälgida

tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.

#### *Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni samaaegne manustamine*

Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Kolmekomponentne nukleosiidravi

Varajases staadiumis on kirjeldatud virooloogilise vastuse puudumise kõrget astet ning resistentsuse ilmnemist, kui tenofoviirdisoproksiili kombineeriti nii lamivudiini ja abakaviiri kui ka lamivudiini ja didanosiiniga 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't manustatakse koos kolmanda nukleosiidi analoogiga.

#### Eakad

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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't manustades.

#### Laktoos

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Emtritsitabiini ja tenofoviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetikat ei mõjutanud 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'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't ei tohi manustada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

#### *Didanosiin*

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja didanosiooni 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 samaaegne kasutamine neerufunktsiooni halvendavate ravimitega või aktiivse tubulaarsekretsiooni teel eritatavate konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir) suurendada emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt kasutatavate ravimite kontsentratsiooni seerumis.

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

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Didanosiin/ tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%.	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).  Didanosiooni süsteemse kontsentratsiooni suurenemine võib süvendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimeid. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamist annuses 400 mg ööpäevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforülituid (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. HIV-1 infektsiooni ravis vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on viroloogilise ebaõnnestumise määr kõrge mitmetes testitud kombinatsioonides.
Didanosiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Lamivudiin/tenofoviirdisoproksiil	Lamivudiin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% kuni ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 kuni ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 kuni ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 kuni ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudiini ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei tohi koos manustada (vt lõik 4.4).
Efavirens/tenofoviirdisoproksiil	Efavirens: AUC: ↓ 4% (↓ 7 kuni ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 kuni ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 kuni ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 kuni ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
<b>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</b>		
<b>B-hepatiidi viiruse (HBV) vastased ravimid</b>		
Adefoviirdipivoksiil/tenofoviirdisoproksiil	Adefoviirdipivoksiil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 kuni ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 kuni ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 kuni ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 kuni ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefoviirdipivoksiili ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei tohi koos manustada (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>C-hepatiidi viiruse (HCV) vastased ravimid</b>		
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasviir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 kuni ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 kuni ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 kuni ↑ 150)</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 kuni ↑ 49)</p> <p>Atasanaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 kuni ↑ 84)</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 kuni ↑ 64)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 kuni ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 kuni ↑ 57)</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri 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>
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 kuni ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 kuni ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 kuni ↑ 63)</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
	Emtritsitabiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 kuni ↑ 59) C <sub>max</sub> : ↑ 64% (↑ 54 kuni ↑ 74) C <sub>min</sub> : ↑ 59% (↑ 49 kuni ↑ 70)	
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 kuni ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 kuni ↑ 24)  Sofosbuviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtritsitabiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 kuni ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 kuni ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 kuni ↑ 197)	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtritsitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviirin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 kuni ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 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).
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegraviir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 kuni ↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61% (↑ 51 kuni ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115% (↑ 105 kuni ↑ 126)</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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 37 kuni ↑ 49)</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 kuni ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41 kuni ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257 kuni ↑ 350)</p> <p>Atasanaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20 kuni ↑ 61)</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% (↑ 15 kuni ↑ 44)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43 kuni ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 31 kuni ↑ 48)</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>



Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabine/tenofovirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 kuni ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46 kuni ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 35 kuni ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 kuni ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 45 kuni ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52% (↑ 45 kuni ↑ 59)</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinaviir/ritonaviir (800 mg/200 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 kuni ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51 kuni ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41 kuni ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43 kuni ↑ 85)</p> <p>Lopinaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% (↑ 27 kuni ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviir (400 mg b.i.d) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegraviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21% (↓ 58 kuni ↑ 48)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 kuni ↑ 45) C<sub>max</sub>: ↑ 46% (↑ 39 kuni ↑ 54) C<sub>min</sub>: ↑ 70% (↑ 61 kuni ↑ 79)</p>	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdi soproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 kuni ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 kuni ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 kuni ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 kuni ↓ 48)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 kuni ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 kuni ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 kuni ↑ 143)</p>	Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine vähendab eeldatavalt velpatasviiri plasmakontsentratsiooni. Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi sisaldavate raviskeemide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 kuni ↑ 46) C<sub>max</sub>: ↑ 44% (↑ 33 kuni ↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ 84% (↑ 76 kuni ↑ 92)</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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + darunaviir (800 mg q.d.) + ritonaviir (100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voksilapreviir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegselt manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviir (400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 kuni ↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 kuni ↑ 16)  Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtritsitabiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 kuni ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Ribaviirin/tenofoviirdisoproksiil	Ribaviirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 kuni ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 11 kuni ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
<b>Herpesviirusvastased ravimid</b>		
Famtsikloviir/emtritsitabiin	Famtsikloviir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 kuni ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 22 kuni ↑ 11) C <sub>min</sub> : NC  Emtritsitabiin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 kuni ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 20 kuni ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Famtsikloviiri annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
<b>Mükobakterivastased ained</b>		
Rifampitsiin/tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 kuni ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22 kuni ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12 kuni ↓ 9)	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
<b>SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID</b>		
Norgestimaat/etünüülöstradiol/tenofoviirdisoproksiil	Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 kuni ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 kuni ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Etünüülöstradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 kuni ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 kuni ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 kuni ↑ 6)	Norgestimaadi/etünüülöstradioli/Tenofoviirdisoproksiili annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
<b>IMMUNOSUPPRESSANDID</b>		
Takroliimus/tenofoviirdisoproksiil/emtritsitabiin	Takroliimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 kuni ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 kuni ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC	Takroliimuse annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
	Emtritsitabiin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 kuni ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 kuni ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 kuni ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 kuni ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	
<b>NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID</b>		
Metadoon/tenofoviirdisoproksiil	Metadoon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 kuni ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 kuni ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	Metadooni annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

NC = ei ole arvatud.

N/A = Ei ole kohaldatav.

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

<sup>2</sup> Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

<sup>3</sup> Uuring viidi läbi täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioon, mida eeldatakse HCV-infektsiooniga patsientidelt.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

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

##### Imetamine

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

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

##### Fertiilsus

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

## Ohutusprofiili kokkuvõte

### *HIV-1 infektsioon*

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

### *Kokkupuute-eelne profülaktika*

Kahes randomiseeritud platseebo kontrollrühmaga uuringus (iPrEx, Partners PrEP), kus 2830 ilma HIV-1 infektsioonita täiskasvanut sai emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili üks kord päevas kokkupuute-eelseks profülaktikaks, ei tuvastatud uusi emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid. Patsiente jälgiti keskmiselt vastavalt 71 ja 87 nädalat. Kõige sagedasem kõrvaltoime, millest teatati emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili rühmas uuringus iPrEx, oli peavalu (1%).

### 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 tenofoviirdisoproksiili 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 tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiiniga seostatavate kõrvaltoimete koondtabel**

Esinemissagedus	Emtritsitabiin	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>		
Sage:	neutropeenia	
Aeg-ajalt:	aneemia <sup>2</sup>	
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>		
Sage:	allergiline reaktsioon	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>		
Väga sage:		hüpfosfateemia <sup>1</sup>
Sage:	hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia	
Aeg-ajalt:		hüpokaleemia <sup>1</sup>
Harv:		laktatsidoos
<i>Pühhiaatrilised 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 lipaasisalduse tõus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia	kõhuvalu, kõhu paisumine, soolegaasid
Aeg-ajalt:		pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>		
Sage:	aspartaaminotransferaasi (ASAT) ja/võialaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, hüperbilirubineemia	transaminaaside sisalduse suurenemine
Harv:		maksasteatoos, hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>		
Väga sage:		lööve



Esinemissagedus	Emtritsitabiin	Tenofoviirdisoproksiil
Sage:	vesivilliline lööve, mädavilliline lööve, makulopapuloosne lööve, lööve, sügelus, urtikaaria, naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) <sup>2</sup>	
Aeg-ajalt:	angioödeem <sup>3</sup>	
Harv:		angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>		
Väga sage:	kreatiinkinaasi tõus	
Aeg-ajalt:		rabdomüolüüs <sup>1</sup> , lihasnõrkus <sup>1</sup>
Harv:		osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) <sup>1,3</sup> , müopaatia <sup>1</sup>
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>		
Aeg-ajalt:		kreatiini sisalduse tõus, proteiinuria, neerude proksimaalne tubulopaatia, sh Fanconi sündroom
Harv:		neerupuudulikkus (äge ja krooniline), äge tubulaarne kroos, nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) <sup>3</sup> , nefrogeenne <i>diabetes insipidus</i>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>		
Väga sage:		asteenia
Sage:	valu, asteenia	

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

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

<sup>3</sup> 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 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 lahenevad kreatiini kliirensi vähenemine siiski täielikult vaatamata ravi katkestamisele tenofoviirdisoproksiiliga. Neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskifaktorid, kaugelarenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäielikuks taastumiseks vaatamata ravi katkestamisele tenofoviirdisoproksiiliga (vt lõik 4.4).

### Laktatsidoos

Laktatsidoosi juhtudest on teatatud ainult tenofoviirdisoproksiili kasutamisel või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Eelsoodumuslike teguritega patsientidel, näiteks dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel, või patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad laktatsidoosi, on tenofoviirdisoproksiilravi ajal suurem oht raskekujulise laktatsidoosi tekkimiseks, sealhulgas surmaga lõppevateks juhtudeks.

### 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 tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä 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

Emtritsitabiiniga seotud kõrvaltoimete hinnang põhineb kogemustel kolmest lastel tehtud uuringust (n = 169), kus varem ravi mitte saanud (n = 123) ja varem ravi saanud (n = 46) HIV infektsiooniga lapsi vanuses 4 kuud kuni 18 aastat raviti emtritsitabiini ja teiste retroviirusvastaste ravimite kombinatsiooniga. Lisaks täiskasvanutel kirjeldatud kõrvaltoimetele tekkis lastel kliinilistes uuringutes sagedamini kui täiskasvanutel aneemiat (9,5%) ja naha värvuse muutust (31,8%) (vt lõik 4.8, *Kõrvaltoimete koondtabel*).

Tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete hinnang põhineb kahel randomiseeritud uuringul (uuringud GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352) 184-l HIV-1 infektsiooniga lapsel (vanuses 2 kuni < 18 aastat), kes said 48 nädala kestel ravi tenofoviirdisoproksiili (n = 93) või platseebo/võrdlusravimiga (n = 91) kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 5.1). Tenofoviirdisoproksiili saanud lastel täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas täiskasvanutel tehtud tenofoviirdisoproksiili kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetega (vt lõigud 4.8, *Kõrvaltoimete koondtabel* ja 5.1).

Lastel on teatatud LMT vähenemisest. HIV-1 infektsiooniga noorukitel (vanuses 12 kuni < 18 aastat) olid tenofoviirdisoproksiili saanud osalejate LMT Z-skoorid väiksemad kui platseebot saanud osalejatel. HIV-1 infektsiooniga lastel (vanuses 2 kuni 15 aastat) olid tenofoviirdisoproksiilile üle läinud osalejate LMT Z-skoorid väiksemad kui neil, kes jätkasid stavudiini või zidovudiini sisaldava raviskeemiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Uuringus GS-US-104-0352 said 89 last HIV-1 nakkusega mediaanvanuses 7 aastat (vahemik 2 kuni 15 aastat) tenofoviirdisoproksiili mediaankestusega 331 nädala vältel. Kaheksa patsienti 89-st (9,0%) katkestas uuringuravimi võtmise neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel uuritaval (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse renaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, ja 4 neist katkestas ravi tenofoviirdisoproksiiliga. Seitsmel patsiendil oli hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) vahemikus 70...90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Neist 3 patsiendil tekkis ravi ajal kliiniliselt oluline GFR-i vähenemine, mis pärast tenofoviirdisoproksiiliga ravimise lõpetamist paranes.

#### Muud eripopulatsioonid

##### *Neerufunktsiooni kahjustusega inimesed*

Tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu kõigil Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanutel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega alla 18-aastastel isikutel ei ole soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### *Kaasuva HIV-/HBV-infektsiooniga või HCV-infektsiooniga patsiendid*

Uuringus GS-01-934 oli väikesel arvil 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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) 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 nukleosiidanaloog. Tenofoviirdisoproksiil muudetakse *in vivo* tenofoviiriks, adenosiinmonofosfaadi nukleosiidmonofosfaadi (nukleotiid) 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 fosforülitakse 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-pöördranskriptaasi, 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-pöördranskriptaasi inhibeerivate 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 emtritsitabiini- 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 koopia/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.

#### *In vivo – kokkupuute-eelne profülaktika*

Ilma HIV-1 infektsioonita isikute vereplasma proove kahest kliinilisest uuringust (iPrEx ja Partners PrEP) analüüsiti HIV-1 nelja teisendi suhtes, millel avaldus aminohappe asendusi (K65R, K70E, M184V ja M184I), mis võivad osutada tenofoviiri või emtritsitabiini resistentsusele. Kliinilises uuringus iPrEx ei tuvastatud HIV-1 teiseid, millel avalduks K65R, K70E, M184V või M184I, serokonversiooni ajal isikutel, kes nakatusid HIV-1-ga pärast uuringusse registreerumist. 3 isikul 10-st, kellel oli uuringusse registreerumisel äge HIV-infektsioon, tuvastati HIV-s M184I ja M184V mutatsioonid 2 isikul 2-st emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili rühmas ja 1 isikul 8-st platseeborühmas.

Kliinilises uuringus Partners PrEP ei tuvastatud HIV-1 teiseid, millel avalduks K65R, K70E, M184V või M184I, serokonversiooni ajal isikutel, kes nakatusid HIV-1-ga uuringu ajal. 2 isikul 14-st, kellel oli uuringusse registreerumisel äge HIV-infektsioon, tuvastati HIV-s K65R mutatsioon 1 isikul 5-st 245 mg tenofoviirdisoproksiili saaval rühmal ja (emtritsitabiini resistentsusega seotud) M184V mutatsioon 1 isikul 3-st emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili rühmas.

#### Kliinilised andmed

##### *HIV-1 infektsiooni ravi*

Avatud, randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) said retroviirusvastast ravi varem mitte saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud 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 log<sub>10</sub> koopiat/ml) ja CD4 arvus (233 ja 241 raku/mm<sup>3</sup>) randomiseeritud gruppides sarnased. Käesoleva uuringu efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli saavutada ja säilitada kinnitust leidnud HIV-1 RNA kontsentratsioonid <400 koopia/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 48 nädalat kestnud ravi		GS-01-934 144 nädalat kestnud ravi	
	Emtritsitabiin+ tenofoviirdisoproksiil +efavirens	Lamivudiin+ zidovudiin+ efavirens	Emtritsitabiin+ tenofoviirdisoproksiil +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 <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-väärtus	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
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%. Keskmsed muutused CD4 rakkude arvus võrreldes algväärtusega olid vastavalt +185 rakku/mm<sup>3</sup> ja +196 rakku/mm<sup>3</sup>.

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 (vähenedmine vastavalt 3 log<sub>10</sub> või 4...5 log<sub>10</sub>) (vt lõik 4.4).

#### Kokkupuute-eelne profülaktika

Uuringuga iPrEx (CO-US-104-0288) hinnati emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili või platseebot 2499-l ilma HIV-infektsioonita mehel (või sugu vahetanud naisel), kes seksivad meestega ja kelle puhul peetakse HIV-infektsiooniga nakatumise riski kõrgeks. Isikuid jälgiti 4237 inimaastat. Algvaartuste kokkuvõte on toodud tabelis 5.

**Tabel 5. Uuringu CO-US-104-0288 (iPrEx) populatsioon**

	Platseebo (n = 1248)	Emtritsitabiin/ Tenofoviirdisoproksiil (n = 1251)
<b>Vanus (aastat), keskmine (SD)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Rass, N (%)</b>		
Mustanahaline/afroameeriklane	97 (8)	117 (9)
Valge	208 (17)	223 (18)
Segarass/muu	878 (70)	849 (68)
Asiaat	65 (5)	62 (5)
<b>Latino, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Seksuaalsed riskitegurid skriinimisel</b>		

Partnerite arv eelneval 12 nädalal, keskmine (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI eelneval 12 nädalal, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI HIV-positiivse (või teadmata staatusega) partneriga eelneva 6 kuu jooksul, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Osalus seksiaäris viimase 6 kuu jooksul, N (%)	510 (41)	517 (41)
Teadaolevalt HIV-positiivne partner viimase 6 kuu jooksul, N (%)	32 (3)	23 (2)
Süüfilise seropositiivsus, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Lihtherpese viiruse 2. tüübi infektsioon seerumis, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Leukotsüütide esteraas uriinis positiivne, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = kaitsmata retseptiivne anaaluhe

HIV serokonversiooni üldine esinemissagedus ja esinemissagedus kaitsmata retseptiivsest anaalühist teatanud alamrühmas on toodud tabelis 6. Juhtumi-kontrolli uuringus vereplasma või rakusise ravimikontsentratsioonide hindamisel leiti, et efektiivsus oli tugevas korrelatsioonis ravijärgimusega (tabel 7).

**Tabel 6. Efektiivsus uuringus CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	Platseebo	Emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil	P-väärtus <sup>a, b</sup>
<b>mITT analüüs</b>			
Serokonversioonid/N	83/1217	48/1224	0,002
Suhtelise riski vähenemine (95% CI) <sup>b</sup>	42% (18%, 60%)		
<b>URAI 12 nädala jooksul enne skriniimist, mITT analüüs</b>			
Serokonversioonid/N	72/753	34/732	0,0349
Suhtelise riski suhteline vähenemine (95% CI) <sup>b</sup>	52% (28%, 68%)		

<sup>a</sup> P-väärtused logaritmilise astaktesti järgi. URAI P-väärtused viitavad nullhüpoteesile, et efektiivsus erines alarühma kihtide vahel (URAI, mitte-URAI).

<sup>b</sup> Suhtelise riski vähenemine, arvatud mITT kohta, lähtudes intsidendi serokonversioonist, s.t. ilmneb perioodil pärast algväärtuste määramist kuni esimese ravijärgse visiidini (ligikaudu 1 kuu pärast viimast uuringuravimi väljajagamist).

**Tabel 7. Efektiivsus ja järjepidavus uuringus CO-US-104-0288 (iPrEx, sobitatud juhtumi-kontrolli analüüs)**

Kohort	Tuvastatud ravim	Tuvastamata ravim	Riski suhteline vähenemine (2-poolne 95% CI) <sup>a</sup>
HIV-positiivsed isikud	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
HIV-negatiivsega sobitatud kontrollisikud	63 (44%)	81 (56%)	—

<sup>a</sup> Suhtelise riski vähenemine, arvatuna intsidendi (pärast algväärtuse määramist) serokonversiooni põhjal topeltpeimedast raviperioodist kuni 8-nädalase jälgimisperioodi lõpuni. Ainsates proovides, mis saadi emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili randomiseerimise läbinud isikutelt, hinnati tuvastatava plasma või rakusise tenofoviirdisoproksiili-DP-tasemete suhtes.

Kliinilise uuringuga Partners PrEP (CO-US-104-0380) hinnati emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili, 245 mg tenofoviirdisoproksiili või platseebot 4758 ilma HIV-infektsioonita isikul Keeniast või Ugandast, kes olid serodiskordantsetes heteroseksuaalsetes paarisuhetes. Isikuid jälgiti 7830 inimaastat. Algväärtused on toodud tabelis 8.

**Tabel 8. Uuringu CO-US-104-0380 (Partners PrEP) populatsioon**

	Platseebo (n = 1584)	Tenofoviirdisoproksiil 245 mg (n = 1584)	Emtritsitabiin/ Tenofoviirdisoproksiil (n = 1579)
Vanus (aastat), mediaan (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Sugu, N (%)</b>			
Mees	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Naine	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Paari olulisemad karakteristikud, N (%) või mediaan (Q1, Q3)</b>			

Uuringupartneriga abielus	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Uuringupartneriga kooselatud aastad	7,1 (3, 14)	7,0 (3; 13,5)	7,1 (3, 14)
Mitu aastat on diskordantsusest oldud teadlik	0,4 (0,1; 2)	0,5 (0,1; 2)	0,4 (0,1; 2)

HIV serokonversiooni esinemissagedus on toodud tabelis 9. Meestel oli HIV-1 serokonversiooni määr 0,24/100 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiil-ravi inimaasta kohta, naistel oli HIV-1 serokonversiooni määr 0,95/100 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiil-ravi inimaasta kohta. Juhtumi-kontrolli uuringus vereplasma või rakusisese ravimikontsentratsioonide hindamisel leiti, et efektiivsus oli tugevas korrelatsioonis ravijärgimusega ja oli kõrgem alamuuringus osalejatel, kes said aktiivset ravijärgimusega seotud nõustamist ja nagu on toodud tabelis 10.

**Tabel 9. Efektiivsus uuringus CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Platseebo	Tenofoviirdisoproksiil 245 mg	Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil
Serokonversioonid/N <sup>a</sup>	52/1578	17/1579	13/1576
Esinemus 100 inimaasta kohta (95% CI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Suhtelise riski vähenemine (95% CI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

<sup>a</sup> Suhtelise riski vähenemine mlTT kohordi kohta, arvatuna intsidendi (pärast algväärtuse määramist) serokonversiooni järgi. Aktiivseid uuringurühmasid on võrreldud platseeboga.

**Tabel 10. Efektiivsus ja ravijärgimus uuringus CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

Uuringuravimi kvantifitseerimine	Arv tuvastatud tenofoviiriga / proovide koguarv (%)		Riskihinnang HIV-1 kaitsele: tenofoviiri tuvastamine võrrelduna tenofoviiri mittetuvastamisega	
	Case	Cohort	Riski suhteline vähenemine (95% CI)	p-väärtus
FTC-/tenofoviirdisoproksiili rühm <sup>a</sup>	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Tenofoviirdisoproksiili rühm <sup>a</sup>	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Ravijärgimuse alamuuring	Ravijärgimuse alamuuringus osalejad <sup>b</sup>		Riski suhteline vähenemine (95% CI)	p-väärtus
	Platseebo	Tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil		
Serokonversioonid/N <sup>b</sup>	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

<sup>a</sup> Juhtum = HIV serokonverter; kohort = 100 juhuslikult valitud isikut 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili rühmast. Plasma tuvastatava tenofoviiri tasemeid hinnati ainult juhtumi või kohorti proovides isikutelt, kes said randomiseeritult 245 mg tenofoviirdisoproksiili või emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili.

<sup>b</sup> Alamuuringus osalejate ravijärgimust jälgiti aktiivselt (nt tehti etteteatamata koduvisiite ja loeti üle tabletid) ning nad said nõustamist uuringuravimi võtmise järjepidevuse parandamiseks.

### Lapsed

Emtritsitabiini/tenofoviiri ohutust ja efektiivsust lastel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud.

#### HIV-1 nakkuse ravi lastel

HIV-1 nakkusega lastel ei ole kliinilisi uuringuid emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga tehtud.

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kliiniline efektiivsus ja ohutus tehti kindlaks emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili uuringutes, kus neid manustati monoravimitena.

### *Emtritsitabiini uuringud*

48 nädala vältel saavutas või säilitas enamik emtritsitabiini saanud üle 4-kuustest imikutest ja lastest plasma HIV-1 RNA kontsentratsiooni täieliku supressiooni (89% saavutas  $\leq 400$  koopiat/ml ja 77% saavutas  $\leq 50$  koopiat/ml).

### *Tenofoviirdisoproksiili uuringud*

Uuringus GS-US-104-0321 raviti 87 HIV-1 infektsiooniga, varem ravi saanud patsienti vanuses 12 kuni  $< 18$  aastat 48 nädalat tenofoviirdisoproksiili ( $n = 45$ ) või platseeboga ( $n = 42$ ) kombinatsioonis optimaalse baasraviga (OBR). Uuringu piirangute tõttu ei demonstreeritud 24. nädalal plasma HIV-1 RNA kontsentratsiooni põhjal tenofoviirdisoproksiili kasulikkust võrreldes platseeboga. Kuid täiskasvanute andmete ja farmakokineetiliste võrdlusandmete ekstrapolatsiooni alusel on oodata kasulikku toimet noorukitel (vt lõik 5.2).

Tenofoviirdisoproksiili või platseeboga ravitud patsientide keskmine lüüsisamba LMT Z-skoor enne ravi algust oli vastavalt  $-1,004$  ja  $-0,809$  ning keskmine organismi üldine LMT Z-skoor oli  $-0,866$  ja  $-0,584$ . Keskmine muutus 48. nädalal (topeltpimedada faasi lõpp) tenofoviirdisoproksiili- ja platseeborühmas oli vastavalt  $-0,215$  ja  $-0,165$  lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skooris ning  $-0,254$  ja  $-0,179$  organismi üldises LMT Z-skooris. Tenofoviirdisoproksiili rühmas oli keskmine LMT suurenemise kiirus väiksem kui platseeborühmas. 48. nädalal oli kuuel noorukil tenofoviirdisoproksiili rühmast ja ühel noorukil platseeborühmast tekkinud märkimisväärne lüüsisamba nimmeosa LMT vähenemine (määratletud kui vähenemine  $> 4\%$ ). 96 nädalat tenofoviirdisoproksiiliga ravitud 28 patsiendil vähenesid lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoor  $-0,341$  võrra ja organismi üldine LMT Z-skoor  $-0,458$  võrra.

Uuringus GS-US-104-0352 randomiseeriti 97 varem ravi saanud, stavudiini või zidovudiini sisaldava raviskeemiga stabiilses viroloogilises supressioonis patsienti vanuses 2 kuni  $< 12$  aastat saama 48 nädala vältel stavudiini või zidovudiini asemel tenofoviirdisoproksiili ( $n = 48$ ) või jätkama endise raviskeemiga ( $n = 49$ ). 48. nädalal oli tenofoviirdisoproksiili ravirühmast 83%-l ja stavudiini või zidovudiini ravirühmast 92%-l patsientidest HIV-1 RNA kontsentratsioon  $< 400$  koopiat/ml. Erinevust patsientide osakaalus, kellel 48. nädalaks säilis kontsentratsioon  $< 400$  koopiat/ml, mõjutas peamiselt suurem katkestamiste arv tenofoviirdisoproksiili ravirühmas. Puuduvaid andmeid välja jättes oli 48. nädalal HIV-1 RNA kontsentratsioon  $< 400$  koopiat/ml 91% patsientidest tenofoviirdisoproksiili ravirühmas ja 94% patsientidest stavudiini või zidovudiini ravirühmas.

Lastel on teatatud LMT vähenemisest. Tenofoviirdisoproksiili või stavudiini või zidovudiiniga ravitud patsientidel oli ravieelne keskmine lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoor vastavalt  $-1,034$  ja  $-0,498$ , ning keskmine organismi üldine LMT Z-skoor vastavalt  $-0,471$  ja  $-0,386$ . Tenofoviirdisoproksiili rühmas ja stavudiini või zidovudiini rühmas olid 48. nädalal (randomiseeritud faasi lõpp) keskmised muutused vastavalt  $0,032$  ja  $0,087$  lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skooris ning  $-0,184$  ja  $-0,027$  organismi üldise LMT Z-skooris. Tenofoviirdisoproksiili ja stavudiini või zidovudiini ravirühmades oli 48. nädalal lüüsisamba nimmeosa luutiheduse suurenemise keskmine kiirus sarnane. Kogu organismi luutiheduse suurenemine oli tenofoviirdisoproksiili rühmas väiksem kui stavudiini või zidovudiini rühmas. 48. nädalal tekkis ühel tenofoviirdisoproksiiliga ravitud osalejale, kuid mitte ühelgi stavudiini või zidovudiiniga ravitud osalejatest oluline ( $> 4\%$ ) lüüsisamba nimmeosa LMT vähenemine. 64 osalejale, keda raviti 96 nädala vältel tenofoviirdisoproksiiliga, vähenes lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoor  $-0,012$  ja organismi üldine LMT Z-skoor  $-0,338$  võrra. LMT Z-skoore ei kohandatud pikkusele ega kehakaalule.

Uuringus GS-US-104-0352 osalemise katkestas tenofoviirdisoproksiili saanud 89-st lapsest 8 (9,0%) uuringuravimi võtmise neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel uuritavaal (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse renaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, ja 4 neist katkestas ravi tenofoviirdisoproksiiliga (mediaanne ekspositsioon tenofoviirdisoproksiilile oli 331 nädalat).

### *Kokkupuute-eelne profülaktika lastel*

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili efektiivsus ja ohutus kokkupuute-eelses profülaktikas on noorukitel, kes järgivad üks kord päevas annustamisega raviskeemi, eeldatavalt sarnane



täiskasvanutega, kelle ravijärgimus on samal tasemel. Emtritsitabiini/tenofoviiri pikaajalisel kasutamisel noorukitel kokkupuute-eelses profülaktikas on võimalik toime neerudele ja luudele ebaselge (vt lõik 4.4).

## 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 saavuvad 0,5...3,0 tundi pärast manustamist tühja kõhuga. Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili manustamine koos toiduga pikendab tenofoviiri maksimaalse kontsentratsiooni saavumist 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't manustada eelistatavalt koos toiduga.

### Jaotumine

Pärast veenisest 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 inhibeerinud 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 muutumatul 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 (manustatud tenofoviirdisoproksiilina) 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 (manustatud tenofoviirdisoproksiilina) farmakokineetikat erinevates etnilistes gruppides ei ole eraldi uuritud.

### Lapsed

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga 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  $\geq 35$  kg ja 23-l HIV-1-ga nakatunud lapsel vanuses 2 kuni < 12 aastat. Tenofoviiri ekspositsioon lastel, kes said suukaudse annuse 245 mg tenofoviirdisoproksiili või 6,5 mg/kg tenofoviirdisoproksiili kehakaalu kohta kuni maksimaalse annuse 245 mg, sarnanes ekspositsiooniga täiskasvanutel, kes said kord päevas annuse 245 mg tenofoviirdisoproksiili. Tenofoviirdisoproksiiliga 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.

Emtritsitabiini ja tenofoviiri (manustatud tenofoviirdisoproksiilina) farmakokineetika on HIV-1-ga nakatunud ja nakatumata noorukitel eeldatavasti sarnane, lähtudes emtritsitabiini ja tenofoviiri sarnasest ekspositsioonist HIV-1-ga nakatunud noorukitel ja täiskasvanutel ning emtritsitabiini ja tenofoviiri sarnasest ekspositsioonist HIV-1-ga nakatunud ja nakatumata täiskasvanutel.

### Neerufunktsiooni kahjustus

Saadaval on piiratud andmed emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika kohta pärast eraldi preparaatide manustamist koos või emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilina neerufunktsiooni kahjustusega isikutel. Farmakokineetilised näitajad määrati peamiselt eraldi pärast 200 mg emtritsitabiini või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse manustamist HIV-infektsioonita patsiendile, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus. Neerufunktsiooni kahjustuse raskusaste defineeriti vastavalt kreatiini 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 hälbekoeffitsient) 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 hälbekoeffitsient) 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/tenofoviirdisoproksiili 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 dialüüsivahel 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%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ .

Tenofoviirdisoproksiili 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.

Neerufunktsiooni kahjustusega lastel ei ole emtritsitabiini ja tenofoviiri (manustatud tenofoviirdisoproksiilina) farmakokineetikat uuritud. Andmete puudumise tõttu ei saa annustamissoovitusi anda (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Maksafunktsiooni kahjustus

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 tenofoviirdisoproksiili 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, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

### *Tenofoviirdisoproksiil*

Tenofoviirdisoproksiili 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 fosfaadisisalduse vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja LMT vähenemisena (rottidel ja koertel). Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel esines luutoksilisust  $\geq 5$ -kordsete lastele või täiskasvanud patsientidele ettenähtud kontsentratsioonide juures; noortel nakatunud ahvidel esines luutoksilisust ülisuurte subkutaanselt manustatud kontsentratsioonide juures ( $\geq 40$ -kordsed patsiendi annused). Uuringud rottide ja ahvidega osutasid toimeainega seotud fosfaadi imendumise vähenemisele sooles koos võimaliku LMT sekundaarse vähenemisega.

Genotoksilisuse uuringutest on ilmnenud 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 mikrotoomade testi tulemused olid aga negatiivsed.

Kartsinogeensuse uuringud sukaudse 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 tenofoviirdisoproksiil peri- ja postnataalse toksilisuse uuringus järglaste elulemusindeksit ja kehamassi.

#### *Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili 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**

3 aastat

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 2 kuud.

### **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 suurus: 28, 84 õhukese polümeerikattega tabletti ja 28 x 1 õhukese polümeerikattega tablett.

#### *HDPE pudel*

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on polüpropüleenist lastekindel 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  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

*Blistrid*

EU/1/16/1151/001 - 28 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/16/1151/003 - 84 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/16/1151/005 – 28 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

*Pudel*

EU/1/16/1151/002 - 30 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/16/1151/004 - 90 (3 x 30) õhukese polümeerikattega tabletti

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. detsember 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. september 2021

## **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 välja kirjutamist noorukitest patsientidele HIV-1 infektsiooni raviks või täiskasvanutele ja noorukitele PrEP raviks või selle kasutamist, saavad arsti teavitusmaterjalid, mis sisaldavad ravimi omaduste kokkuvõtet ja järgmisi asjakohaseid teavitusmaterjale:

- HIV-infektsiooni toime laste neerufunktsioonile
- Teavitusmaterjal kokkupuute-eelse profülaktika kohta ravimit väljakirjutavatele arstidele pealkirjaga „Oluline ohusalane teave ravimit väljakirjutavatele arstidele

- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kohta kokkupuute-eelse profülaktika näidustusel“
- Kokkupuute-eelse profülaktika kontroll-leht ravimit väljakirjutavatele arstidele
- Teavitusmaterjal kokkupuute-eelse profülaktika kohta HIV-i riskiga isikule pealkirjaga „Oluline teave Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kohta, mis aitab vähendada ohtu nakatuda inimese immuunpuudulikkuse viirusse (HIV)“
- Kokkupuute-eelse profülaktika meeldetuletuskaart.

#### **Teavitusmaterjal HIV-infektsiooni toime kohta laste neerufunktsioonile:**

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

- Lapspatientide käsitlusel on soovitatav multidistsiplinaarne lähenemine
- Neeruhaiguste risk on suurenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, kes saavad tenofoviirdisproksiili sisaldavaid ravimeid nagu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega lastel ei ole soovitatav
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamist tuleb vältida, kui samaaegselt kasutatakse nefrotoksilisi ravimeid või neid on hiljuti kasutatud. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamisel koos nefrotoksiliste ravimitega tuleb tähelepanelikult jälgida neerufunktsiooni soovitava ajakava kohaselt
- Enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi alustamist tuleb lastel kontrollida neerufunktsiooni ravielseid näitajaid
- Neerufunktsiooni korrapärase jälgimise olulisus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi ajal
- Neerufunktsiooni jälgimise soovitatav ajakava, võttes arvesse neerufunktsiooni kahjustuse teiste riskitegurite olemasolu või puudumist
- Kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't saaval lapsel on seerumi määratud fosfaadisaldus < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), tuleb ühe nädala jooksul neerufunktsiooni uuesti kontrollida. Kui on tuvastatud või kahtlustatakse kõrvalekaldeid neerufunktsioonis, tuleb konsulteerida nefroloogiga, et kaaluda Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi katkestamist
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võib põhjustada LMT vähenemist ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga seotud LMT muutuste pikaajaline mõju laste luutervisele ja luumurdude riskile tulevikus on ebaselge
- Kui on tuvastatud või kahtlustatakse luukahjustusi, tuleb konsulteerida endokrinoloogi ja/või nefroloogiga

#### **Teavitusmaterjal kokkupuute-eelse profülaktika kohta ravimit väljakirjutavatele arstidele:**

- Meeldetuletus olulise ohutusteabe kohta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamisel kokkupuute-eelseks profülaktikaks täiskasvanutel ja noorukitel
- Meeldetuletus tegurite kohta, mis aitavad tuvastada isikuid, kellel on suur HIV-1-ga nakatumise risk
- Meeldetuletus selle kohta, et diagnoosimata HIV-1-infektsiooniga isikutel on HIV-1 ravimiresistentsuse tekkerisk
- Ohutusala teave ravijärgimuse, HIV-i analüüside kohta ning toime kohta neerufunktsioonile ja luudele ning HBV korral.

#### **Kokkupuute-eelse profülaktika kontroll-leht ravimit väljakirjutavatele arstidele:**

- Meeldetuletus viia läbi hindamine/nõustamine esimesel visiidil ja järelkontrolli ajal.

#### **Teavitusmaterjal kokkupuute-eelse profülaktika kohta HIV-i riskiga isikule (saadakse tervishoiutöötajalt):**

- Meeldetuletused, mida isik peab teadma enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist



- ja selle võtmise ajal, et vähendada HIV-infektsiooni tekkeriski
- Meeldetuletus soovitatavast annustamisskeemist täpse kinnipidamise olulisuse kohta.
  - Annab teavet Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise kohta
  - Annab teavet võimalike kõrvaltoimete kohta
  - Annab teavet Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka säilitamise kohta.

**Kokkupuute-eelse profülaktika meeldetuletuskaart HIV-i riskiga isikule (saadakse tervishoiutöötajalt):**

- Meeldetuletused pidada kinni annustamisskeemist
- Meeldetuletus käia plaanijärgsetel kliinikuvisiitidel.

**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 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  
28 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

*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: 2 kuud.

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 JÄÄTME MATERJALI 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/1/16/1151/001

84 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/16/1151/003

28 x 1 õhukese polümeerikattega tablett: EU/1/16/1151/005

**Pudel:**

30 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/16/1151/002

90 (3 x 30) õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/16/1151/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

**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 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 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 tenofoviirdisoproksiilsuksinaadile ehk 136 mg tenofoviirile).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati.  
Lisainfo saamiseks vaadake infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

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: 2 kuud.  
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 JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

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

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

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse tüüp 1 (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel.**
- **Seda kasutatakse ka HIV raviks 12- kuni alla 18-aastastel noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg,** kes on eelnevalt juba saanud ravi teiste HIV ravimitega, mis neil enam ei toimi või on põhjustanud kõrvaltoimeid.
  - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't tuleb HIV-infektsiooni raviks kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.
  - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'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 kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't kasutatakse ka HIV-1 infektsiooniga nakatumise riski vähendamiseks täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 kuni 18 aastat kehakaaluga vähemalt 35 kg,** kui seda võetakse igapäevaselt koos ohutuma seksi harrastamisega. Vaadake lõigust 2 loendit ettevaatusabinõudest, mida HIV-infektsiooni vältimiseks kasutusele võtta.

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

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei tohi võtta HIV-i ravimiseks või HIV-i nakatumise riski vähendamiseks, kui olete emtritsitabiini, tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.**

**Kui see puudutab teid, öelge seda kohe oma arstile.**

**Enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka aitab ainult vähendada HIV-ga nakatumise riski **enne**, kui olete nakkuse saanud.

- **HIV-i haigestumise riski vähendamiseks peate olema HIV-negatiivne enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka-ravi alustamist.** Peate end analüüsima ja veenduma, et teil pole juba HIV-infektsiooni. Ärge võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't riski vähendamiseks, kui teile ei kinnitata, et olete HIV-negatiivne. Inimesed, kellel on HIV, peavad võtma Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't koos teiste ravimitega.
- **Paljud HIV-analüüsid ei pruugi tuvastada hiljutist nakatumist.** Kui teil tekib gripilaadne haigus, võib see tähendada, et olete hiljuti nakatunud HIV-ga. Alltoodud sümptomid võivad olla HIV-infektsiooni sümptomid:
  - väsimus
  - palavik
  - liigese- või lihasvalu
  - peavalu
  - oksendamine või kõhulahtisus
  - lööve
  - öine higistamine
  - suurenenud lümfisõlmed kaelal või kubemepiirkonnas

**Rääkige arstile gripilaadsest haigusest** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ravile eelneval kuul või mis tahes ajal Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise ajal.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise ajal HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks:**

- Riski vähendamiseks võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't iga päev, **mitte ainult siis, kui arvate, et teil on olnud HIV-infektsiooniga nakatumise oht.** Ärge jätke ühtegi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka annust vahele ega lõpetage selle võtmist. Annuse vahelejätmine võib suurendada HIV-ga nakatumise riski.
- Tehke regulaarselt HIV-testi.
- Kui arvate, et olete nakatunud HIV-iga, rääkige sellest kohe oma arstile. Arst võib tahta teha täiendavaid analüüse, et kontrollida, kas olete endiselt HIV-negatiivne.
- **Ainult Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmine ei pruugi takistada HIV-ga nakatumist.**
  - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise ajal peate jätkama ka turvalisema seksi harrastamist. Seemnevedeliku, tupeeritise või verega kokkupuute vähendamiseks kasutage kondome.
  - Ärge jagage isiklikke vahendeid, millel võib olla verd või kehavedelikke, nt hambaharju

- ja žillette.
- Ärge jagage ega kasutage uuesti nõelu või muid süstimis- või ravimi manustamise vahendeid.
- Tehke teiste sugulisel teel levivate infektsioonide (süüfilis, gonorröa) analüüsid. Need infektsioonid võivad põhjustada kergemat nakatumist HIV-ga.

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

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise ajal HIV-i raviks või HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks:**

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võib kahjustada neerusid.** Enne ravi ja ravi ajal võib arst määrata teile vereanalüüsid, et hinnata neerufunktsiooni. Öelge oma arstile, kui teil on olnud neeruhaigus või kui analüüsid on näidanud, et teil on neerudega probleeme. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei tohi anda noorukitele, kellel on probleeme neerudega. Kui teil on neerudega probleeme, võib teie arst soovitada teil lõpetada Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise, või kui teil on juba HIV, võtta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't harvemini. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamine ei ole soovitatav, kui teil on raske neeruhaigus või saate dialüüsi.
- **Luustiku probleemid** (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud) võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“). Rääkige oma arstile, kui teil on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada ka luumassi kadu. Kõige selgemat luukadu täheldati kliinilistes uuringutes, kui patsiente raviti HIV-i vastu tenofoviirdisoproksiiliga koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanutel ja lastel ebaselge.

Teatage oma arstile, kui teate, et te põete osteoporoosi. Osteoporoosiga patsientidel on suurem luumurdude risk.

- **Öelge 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 parima raviskeemi.
- Enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise alustamist **olge teadlik, kas te olete nakatunud B-hepatiidi viirusega (HBV).** Kui teil on HBV, on Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmise lõpetamisel tõsine maksaprobleemide tekkerisk hoolimata sellest, kas teil on ka HIV või mitte. Oluline on mitte lõpetada Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata, vt lõik 3 „Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist“.
- **Öelge oma arstile, kui olete üle 65 aasta vana.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'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 sisaldab laktoosi“).

### **Lapsed ja noorukid**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't ei kasutata alla 12-aastastel lastel.

## **Muud ravimid ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka**

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

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri.

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmine koos teiste didanosiooni sisaldavate ravimitega (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't koos teiste viirusvastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosiooni, võib didanosiooni sisaldus veres suureneja ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärmpõletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel 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 koos toidu ja joogiga**

- Alati kui võimalik, võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'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.**

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

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

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisaldab laktoosi**

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

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisaldab naatriumi**

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuses, st on põhimõtteliselt naatriumivaba.

## **3. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'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 soovitatav annus HIV-i ravimiseks on:**

- **Täiskasvanud:** üks tablett ööpäevas, võimaluse korral alati koos toiduga.
- **12-aastased kuni alla 18-aastased noorukid kehakaaluga vähemalt 35 kg:** üks tablett ööpäevas, võimaluse korral alati koos toiduga,

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka soovitatav annus HIV-iga nakatumise riski vähendamiseks on:**

- **Täiskasvanud:** üks tablett ööpäevas, võimaluse korral alati koos toiduga.
- **Noorukid vanuses 12 kuni 18 aastat kehakaaluga vähemalt 35 kg:** üks tablett ööpäevas, võimaluse korral alati 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.
- **Kui teil ravitakse HIV-infektsiooni,** määrab teie arst teile Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't koos teiste retroviirusvastaste ravimitega. Nende ravimite võtmise kohta lugege palun teiste retroviirusvastaste ravimite pakendi infolehti.
- **Kui võtate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't HIV-iga nakatumise riski vähendamiseks,** võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't iga päev, mitte ainult siis, kui arvate, et teil on olnud HIV-infektsiooniga nakatumise oht.

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't rohkem, kui ette nähtud**

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

### **Kui annus jääb vahele**

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

- **Kui märkate seda 12 tunni jooksul** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka plaanipärasest võtmise ajast, võtke tabletti 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 plaanipärasest võtmist, jätke vahelejäänud 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 võtmist**, võtke teine tablett. Teist tabletti ei ole vaja võtta, kui oksendasite rohkem kui 1 tund pärast Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist.

#### **Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist**

- **Kui võtate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't HIV-infektsiooni raviks**, võib tablettide võtmise lõpetamine vähendada teile arsti poolt määratud HIV-vastase ravi tõhusust.
- **Kui võtate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka't HIV-iga nakatumise riski vähendamiseks**, ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka võtmist ega jätke annuseid vahele. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kasutamise lõpetamine või annuste vahelejätmine võib suurendada HIV-infektsiooniga nakatumise riski.

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

- **Kui teil on B-hepatiit**, on eriti oluline mitte lõpetada ravi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'ga arstiga esmalt nõu pidamata. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnedel kaugelarenenud 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 kaugelarenenud 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 kõhunäärme põletikust
- 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 pikaajaline 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.

**Muud toimed lastel**

- Emtritsitabiini saanud lastel tekkisid väga sageli naha värvuse muutused,
  - sealhulgas laiguline naha tumenemine.
- Lastel esines sageli vähenenud punaliblede arvu (aneemia).
  - see võib lapsel põhjustada väsimust või hingeldust.

**Kui märkate mis tahes nimetatud sümptomit, rääkige sellest oma arstile.**

**Kõrvaltoimetest teatamine**

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka'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 originaalblisteris, 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: 2 kuud.

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 polümeerikate:* hüpromelloos 5 cP, titaandioksiid (E171), makrogool, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132). Vt lõik 2 „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisaldab laktoosi“, „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sisaldab naatriumi“.

### Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka välja näeb ja pakendi sisu

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka on saadaval 28, 84 õhukese polümeerikattega tableti ja 28 x 1 õhukese polümeerikattega tableti kaupa karpides ja blistrites.

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa 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 müügiloa 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

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

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