

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini (*emtricitabinum*) ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (*tenofovirum disoproxilum*) (maleaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Tablett sisaldab 93,6 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Heleroheline õhukese polümeerikattega kapslikujuline kaksikkumer tablett (19,80 × 9,00 mm), mille ühel küljel on pime trükk „M” ja teisel küljel „ETD”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsiooni ravi

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmist 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 Mylani ühe koostisosa ravi lõpetamine või annuse korrigeerimine, siis on HIV-1 infektsiooni raviks saadaval emtritsitabiin ja

tenofoviirdisoproksiil eraldi preparaadidena. Palun tutvuge nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega.

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

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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

| | HIV-1 infektsiooni ravi | Kokkupuute-eele profülaktika |
|--|--|---|
| 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 isikutel, kelle CrCl on 60...80 ml/min. Ei soovitata kasutada ilma HIV-1 infektsioonita isikutel, kelle CrCl < 60 ml/min, kuna seda pole selles populatsioonis uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2). |
| Mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (CrCl 30...49 ml/min) | Soovitav on manustada iga 48 tunni järel, lähtudes emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ühekindse 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 tõestatud (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne manustamine. Eelistatud on emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili manustamine koos toiduga.

Õhukese polümeerikattega tableti võib lahustada ligikaudu 100 ml vees või 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

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel, kelle esineb HIV-1 K65R mutatsioon (vt lõik 5.1).

HIV-1 infektsiooni üldine ennetusstrateegia

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil ei ole HIV-1 nakatumise vältimisel alati efektiivne. Aeg kaitse tekkeni pärast emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili manustamist pole teada.

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili tuleb kasutada kokkupuute-eelse profülaktikana ainult osana üldisest HIV-1 infektsiooni ennetamise strateegiast, sh teiste HIV-1 ennetusvahendite kasutamine (nt järjepidev ja õige kondoomide kasutamine, HIV-1 staatuse teadmine, teiste sugulisel teel levivate infektsioonide regulaarne kontrollimine).

Tuvastamata HIV-1 infektsiooni resistentsusrisk

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili tuleb kasutada ainult HIV-1 infektsiooniga nakatumise ohu vähendamiseks isikutel, kes on saanud kinnituse HIV-negatiivse seisundi kohta (vt lõik 4.3). Isikuid tuleb HIV-negatiivse seisundi suhtes sageli kontrollida (nt iga 3 kuu järel), kasutades kombineeritud antigeeni-/antikehaanalüüsi ja võttes samal ajal kokkupuute-eelseks profülaktikaks emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili.

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil üksinda ei moodusta täielikku HIV-1 raviskeemi ja tuvastamata HIV-1 infektsiooniga isikutel, kes on võtnud ainult emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili, on tekkinud HIV-1 resistentsuse mutatsioonid.

Ägedale viirusinfektsioonile viitavate kliiniliste sümptomite ilmnemisel ja hiljutise (< 1 kuu) HIV-1 kokkupuute kahtluse korral tuleb emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamine vähemalt ühe kuu võrra edasi lükata ning HIV-1 seisundit uuesti kontrollida, enne kui alustatakse emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamist kokkupuute-eelseks profülaktikaks.

Ravijärgimuse tähtsus

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili efektiivsus HIV-1 nakatumisrisiki vähendamisel on ravijärgimusega tugevas korrelatsioonis, nagu näitasid mõõdetavad ravimisisaldused veres (vt lõik 5.1). Ilma HIV-1 infektsioonita isikuid tuleb sagedaste ajavahemike järel nõustada emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 efektiivsus kokkupuute-eelseks profülaktikaks HBV- või HCV-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.

Tenofoviir (disoproksiil) on näidustatud HBV-infektsiooni raviks ja emtritsitabiinil on tõendatud HBV-vastast toimet farmakodünaamilistes uuringutes, kuid emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ohutust ja efektiivsust ei ole HBV-infektsiooniga patsientidel eraldi uuritud.

Ravi katkestamine emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga HBV-nakkusega patsientidel võib olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. HBV-nakkusega patsiente, kellel emtritsitabiini-/tenofoviirdisoproksiili-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 dekompensatsiooni.

Maksahaigused

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

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga HIV-1 infektsiooniga 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 HIV-1 infektsiooni ravi või kokkupuute-eelse profülaktika alustamist Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylaniga on soovitatav kõikidel isikutel arvutada kreatiniini kliirens.

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

Neeruhaiguse riskiga isikutel tuleb jälgida neerufunktsiooni sagedamini.

Vt ka lõiku „*Samaaegne manustamine teiste ravimitega*“ allpool.

Neerufunktsiooni käsitlemine 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili pikendatud manustamisintervalliga. Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 käsitlemine kokkupuute-eelse profülaktika ajal

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ei ole uuritud HIV-1 infektsioonita isikutel, 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 kokkupuute-eelseks profülaktikaks emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili saaval isikul, tuleb neerufunktsiooni ühe nädala jooksul uuesti kontrollida, sh määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8 „Proksimaalne tubulopaatia“). Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamise katkestamist tuleb kaaluda isikutel, kelle kreatiniini kliirens on langenud < 60 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus langenud $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamise katkestamist tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtki muud 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 tenofoviirdisoprosiilist põhjustatud neerude proksimaalse tubulopaatiaga (vt lõik 4.8).

Samuti võib tenofoviirdisoprosiil 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 tenofoviirdisoprosiili stavudiiniga kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga retroviirusvastast ravi varem mitte saanud patsientidel, täheldati mõlemas ravirühmas reieluukaela ja lülisamba LMT vähest vähenemist. Lülisamba LMT vähenemised ja muutused luu biomarkerites olid võrreldes algväärtusega oluliselt suuremad tenofoviirdisoprosiili 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 tenofoviirdisoprosiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit. Arvestades tenofoviirdisoprosiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisoprosiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb suure luumurruriskiga osteoporoosiga patsientidel kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Kokkupuute-eelne profülaktika

HIV-1 infektsioonita isikute kliinilistes uuringutes täheldati LMT vähest vähenemist. 498 meest hõlmavas uuringus oli LMT keskmine muutus algtaseme suhtes 24. nädalal $-0,4\%$ kuni $-1,0\%$ puusas, selgroos, reieluukaelas ja trohhanteris meestel, kes said igapäevaselt emtritsitabiini/tenofoviirdisoprosiiliga profülaktikat ($n = 247$) vs. platseebot ($n = 251$).

Toime neerudele ja luudele lastel

HIV-1 infektsiooniga laste ravimisel on tenofoviirdisoprosiili toimete pikaajalised mõjud neerudele ja luudele ebaselged, samuti emtritsitabiini/tenofoviirdisoprosiili 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 pöördvuses pärast tenofoviirdisoprosiilravi katkestamist HIV-1 infektsiooni korral või pärast emtritsitabiini/tenofoviirdisoprosiili kasutamise lõpetamist kokkupuute-eelseks profülaktikaks.

Soovitav on läheneda multidistsiplinaarselt, et hinnata emtritsitabiin/tenofoviirdisoprosiilravi 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/tenofoviirdisoprosiili 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/tenofoviirdisoprosiili 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/tenofoviirdisoproksiiliga tuleb hinnata neerufunktsiooni (kreatiini kliirensit ja seerumi fosfaadisisaldust) ja ravi ajal tuleb neid jälgida nagu ka täiskasvanuid (vt ülal).

Neerufunktsiooni käsitlemine

Kui emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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/tenofoviirdisoproksiili kasutamise katkestamist. Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamise katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Koosmanustamine ja nefrotoksilise toime risk

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega alla 18-aastastel isikutel ei ole soovitatav (vt lõik 4.2). Ravi emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga ei tohi alustada neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja tuleb katkestada lastel, kellel emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga ravi 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/tenofoviirdisoproksiili kasutamise ajal tuvastatud või kahtlustatakse luukahjustusi, tuleb konsulteerida endokrinoloogiga ja/või nefroloogiga.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse 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 glükoosisalduse 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, krampihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on 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

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 retroviirusvastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Samaaegne manustamine teiste ravimitega

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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.

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ei tohi manustada samaaegselt teiste emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiilina, tenofoviiralafenamiidi või teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini, sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.5). Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ei tohi manustada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

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

On ilmnunud, 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/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole kindlaks tehtud. Patsiente, kes saavad ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegselt tenofoviirdisoproksiiliga ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiiini samaaegne manustamine

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

Kolmekomponentne nukleosiidravi

Varajases staadiumis on kirjeldatud viroloogilise vastuse puudumise kõrget astet ning resistentsuse ilmnemist, kui tenofoviirdisoproksiili kombineeriti nii lamivudiini ja abakaviiri kui ka lamivudiini ja didanosiiiniga 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili manustatakse koos kolmanda nukleosiidi analoogiga.

Eakad

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili manustades.

Abiained

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kuna emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili fikseeritud annusega kombinatsioonitabelid sisaldavad emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili, võivad fikseeritud annusega kombinatsiooni kasutamisel ilmneda koostoimed, mida on täheldatud nimetatud toimeainete eraldi manustamisel. Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

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

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ei tohi samaaegselt manustada teiste ravimitega, mis sisaldavad emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiilina, tenofoviiralafenamiidi või teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini (vt lõik 4.4). Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ei tohi manustada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

Didanosiin. Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ja didanosiiini 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili samaaegne kasutamine neerufunktsiooni halvendavate ravimitega või aktiivse tubulaarsekretsiooni teel eritatavate konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir) suurendada emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt kasutatavate ravimite kontsentratsiooni seerumis.

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

Muud koostoimed

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

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

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

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|---|---|---|
| NRTId | | |
| Didanosiin/ tenofoviirdisoproksiil | Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%. | Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). |
| Didanosiin/emtritsitabiin | Koostoimeid ei ole uuritud. | 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 fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. HIV-1 infektsiooni ravis vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on viroloogilise ebaõnnestumise määr kõrge mitmetes testitud kombinatsioonides. |
| Lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiil | Lamivudiin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% kuni ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 kuni ↓ 12) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 kuni ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 kuni ↑ 108) C _{min} : NC | Lamivudiini ja emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ei tohi koos manustada (vt lõik 4.4). |
| Efavirens/ tenofoviirdisoproksiil | Efavirens: AUC: ↓ 4% (↓ 7 kuni ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 kuni ↑ 2) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 kuni ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 kuni ↑ 22) C _{min} : NC | Annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID | | |
| B-hepatiidi viiruse (HBV) vastased ravimid | | |
| Adefoviirdipivoksiil/ tenofoviirdisoproksiil | Adefoviirdipivoksiil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 kuni ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 kuni ↓ 0) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 kuni ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 kuni ↑ 6) C _{min} : NC | Adefoviirdipivoksiili ja emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ei tohi koos manustada (vt lõik 4.4). |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|--|--|---|
| C-hepatiidi viiruse (HCV) vastased ravimid | | |
| <p>Ledipasviir/sofosbuviiir (90 mg/400 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p> | <p>Ledipasviir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 kuni ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 kuni ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 kuni ↑ 150)</p> <p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 kuni ↑ 49)</p> <p>Atasanaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 kuni ↑ 84)</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 kuni ↑ 64)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 kuni ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 kuni ↑ 57)</p> | <p>Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiiri 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 _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|--|---|---|
| <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.)¹</p> | <p>Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 kuni ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 kuni ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 kuni ↑ 63)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 kuni ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 kuni ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 kuni ↑ 70)</p> | <p>Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi.</p> <p>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 _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|--|---|--|
| Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | <p>Ledipasviir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 kuni ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 kuni ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 kuni ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 kuni ↑ 197)</p> | Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4). |
| Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.) | <p>Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 kuni ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 kuni ↑ 110)</p> | Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4). |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|---|---|--|
| 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_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegraviir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 kuni ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 kuni ↑ 72) C_{min}: ↑ 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 _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga 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_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 kuni ↑ 49)</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 kuni ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 kuni ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 kuni ↑ 350)</p> <p>Atasanaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 kuni ↑ 61)</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 kuni ↑ 44)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 kuni ↑ 68) C_{min}: ↑ 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.</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 _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|--|---|--|
| <p>Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Sofosbuviiir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 kuni ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 kuni ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 kuni ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 kuni ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 kuni ↑ 66) C_{min}: ↑ 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 _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga 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_{max}: ↓ 41% (↓ 51 kuni ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 kuni ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 kuni ↑ 85)</p> <p>Lopinaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 kuni ↑ 57) C_{min}: ↔</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 _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga 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_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegraviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 kuni ↑ 48)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 kuni ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 kuni ↑ 54) C_{min}: ↑ 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/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 kuni ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 kuni ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 kuni ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 kuni ↓ 48)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 kuni ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 kuni ↑ 104) C_{min}: ↑ 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 kateegoria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|--|---|--|
| Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdi soproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 kuni ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 kuni ↑ 55) C_{min}: ↑ 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 _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|---|--|--|
| Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunaviir (800 mg q.d.) + ritonaviir (100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.) | <p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilapreviir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p> | <p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest 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 _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|--|---|---|
| Sofosbuviiir (400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuviiir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 kuni ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 kuni ↑ 16) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 kuni ↑ 45) C _{min} : ↔ | Annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| Ribaviriin/tenofoviirdisoproksiil | Ribaviriin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 kuni ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 kuni ↑ 1) C _{min} : NC | Annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| Herpesviirusvastased ravimid | | |
| Famtsikloviir/emtritsitabiin | Famtsikloviir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 kuni ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 kuni ↑ 11) C _{min} : NC Emtritsitabiin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 kuni ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 kuni ↑ 1) C _{min} : NC | Famtsikloviiri annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| Mükobakterivastased ained | | |
| Rifampitsiin/tenofoviirdisoproksiil | Tenofoviir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 kuni ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 kuni ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 kuni ↓ 9) | Annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID | | |
| Norgestimaat/etünüülöstradiol/tenofoviirdisoproksiil | Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 kuni ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 kuni ↑ 24) C _{min} : NC Etünüülöstradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 kuni ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 kuni ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 kuni ↑ 6) | Norgestimaadi/etünüülöstradioli/tenofoviirdisoproksiili annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |

| Ravim terapeutilise kategooria järgi | Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism) | Soovitus emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg) |
|---|---|---|
| IMMUNOSUPPRESSANDID | | |
| Takroliimus/ tenofoviirdisoproksiil/ emtritsitabiin | Takroliimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 kuni ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 kuni ↑ 9) C _{min} : NC Emtritsitabiin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 kuni ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 kuni ↓ 5) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 kuni ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 kuni ↑ 27) C _{min} : NC | Takroliimuse annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |
| NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID | | |
| Metadoon/ tenofoviirdisoproksiil | Metadoon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 kuni ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 kuni ↑ 14) C _{min} : NC | Metadooni annuse korrigeerimine ei ole vajalik. |

NC = ei ole arvatud.

N/A = Ei ole kohaldatav.

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

² Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

³ 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamist raseduse ajal kaaluda, kui see on vajalik.

Imetamine

On ilmnenud, et emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad rinnapiima. Andmed emtritsitabiini ja tenofoviiri toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Seetõttu ei tohi emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Isikuid tuleb teavitada sellest, et ravi ajal nii emtritsitabiini kui ka tenofoviirdisoproksiiliga võib tekkida pearinglus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili 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. Kahest randomiseeritud platseebokontrolliga uuringust (iPrEx, Partners PrEP), milles 2830 HIV-1 infektsioonita täiskasvanut said emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili üks kord ööpäevas kokkupuute-eelseks profülaktikaks, ei leitud uusi emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid. Patsientide jälgimise kestuse mediaan oli vastavalt 71 ja 87 nädalat. Kõige sagedasem kõrvaltoime, millest iPrEx-uuringu emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili rühmas teatati, 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili koostisosade 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili koostisosadega seostatavate kõrvaltoimete koondtabel

| Esinemissagedus | Emtritsitabiin | Tenofoviirdisoproksiil |
|--|---|---------------------------------------|
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i> | | |
| Sage: | neutropeenia | |
| Aeg-ajalt: | aneemia ² | |
| <i>Immuunsüsteemi häired:</i> | | |
| Sage: | allergiline reaktsioon | |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i> | | |
| Väga sage: | | hüpopofateemia ¹ |
| Sage: | hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia | |
| Aeg-ajalt: | | hüpokaleemia ¹ |
| Harv: | | laktatsidoos |
| <i>Psühhiaatrilised häired:</i> | | |
| Sage: | unetus, ebaharilikud unenäod | |
| <i>Närvisüsteemi häired:</i> | | |
| Väga sage: | peavalu | pearinglus |
| Sage: | pearinglus | peavalu |
| <i>Seedetrakti häired:</i> | | |
| Väga sage: | kõhulahtisus, iiveldus | kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus |
| Sage: | amülaasi (kaasa arvatud pankrease amülaasi) sisalduse tõus, seerumi lipaasisisalduse tõus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia | kõhuvalu, kõhu paisumine, soolegaasid |
| Aeg-ajalt: | | pankreatiit |

| Esinemissagedus | Emtritsitabiin | Tenofoviirdisoproksiil |
|---|--|--|
| <i>Maksa ja sapiteede häired:</i> | | |
| Sage: | aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja/võialaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, hüperbilirubineemia | transaminaaside sisalduse suurenemine |
| Harv: | | maksasteatoos, hepatiit |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i> | | |
| Väga sage: | | lööve |
| Sage: | vesivilliline lööve, mädavilliline lööve, makulopapuloosne lööve, lööve, sügelus, urtikaaria, naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) ² | |
| Aeg-ajalt: | angioödeem ³ | |
| Harv: | | angioödeem |
| <i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i> | | |
| Väga sage: | kreatiinkinaasi tõus | |
| Aeg-ajalt: | | rabdomüolüüs ¹ , lihasnõrkus ¹ |
| Harv: | | osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ^{1,3} , müopaatia ¹ |
| <i>Neerude ja kuseteede häired:</i> | | |
| Aeg-ajalt: | | kreatiini sisalduse tõus, proteiinuuria, neerude proksimaalne tubulopaatia, sh Fanconi sündroom |
| Harv: | | neerupuudulikkus (äge ja krooniline), äge tubulaarne kroos, nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) ³ , nefrogeenne <i>diabetes insipidus</i> |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i> | | |
| Väga sage: | | asteenia |
| Sage: | valu, asteenia | |

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

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

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerufunktsiooni kahjustus

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil 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, kaugelearenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäieliku taastamise kogemiseks 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 glükoosisalduse 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 ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

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

Lapsed

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 HIV-1 nakkusega last 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 tubulopaatia kliinilisele pildile, ja 4 neist katkestas ravi tenofoviirdisoproksiiliga. Seitsmel patsiendil oli hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) vahemikus 70...90 ml/min/1,73 m². Neist 3 patsiendil tekkis ravi ajal kliiniliselt oluline GFR-i vähenemine, mis pärast tenofoviirdisoproksiiliga ravimise lõpetamist paranes.

Muud eripopulatsioonid

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid. Tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu kõigil emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili saavatel neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanutel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 arvul HIV-infektsiooni ja kaasuva HBV-infektsiooni (n = 13) või HCV-infektsiooniga

(n = 26) patsientidel emtritsitabiini ja/või tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimete profiil sarnane nende HIV-infektsiooniga patsientidega, kellel ei esinenud kaasuvat infektsiooni. Kuid nagu oodata võis, esines kaasuva HBV-infektsiooniga patsientidel ASAT ja ALAT tõusu sagedamini kui HIV-infektsiooniga patsientidel üldiselt.

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist. HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast ravi lõpetamist ilmnunud 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 (nukleotiidi) analoogiks. Nii emtritsitabiinil kui ka tenofoviiril on spetsiifiline toime inimese immuunpuudulikkuse viirusesse (HIV-1 ja HIV-2) ning B-hepatiidi viirusesse (HBV).

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

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

Viirusvastane toime *in vitro*

Emtritsitabiini ja tenofoviiri kombineerimisel *in vitro* täheldati sünergistlikku viirusvastast toimet. Aditiivseid kuni sünergistilisi toimeid täheldati uuringutes kombinatsioonis proteaasi inhibiitorite ja koos HIV-pöördtranskriptaasi inhibiitorite 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 emtritsitabiinravi 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. Tenofoviirdisproksiili kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kellel 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 tümüdiini analoogiga seotud mutatsiooni, sealhulgas kas M41L või L210W pöördtranskriptaasi mutatsiooni, esines vähenenud tundlikkus tenofoviirdisproksiili 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/tenofoviirdisproksiili/efavirensigrupi patsientidel ja 10/29 (34,5%) isolaatides, mida analüüsiti lamivudiini/zidovudiini/efavirensigrupis (p-väärtus <0,05; Fisheri täpsustest, mis võrdleb emtritsitabiini+tenofoviirdisproksiiligrupi 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/tenofoviirdisproksiili/efavirensigrupis ja 21/29 (72%) patsientidest võrdlusgrupis.

In vivo – kokkupuute-eelne profülaktika. HIV-1 infektsioonita uuritavate vereplasma proove kahest kliinilisest uuringust (iPrEx ja Partners PrEP) analüüsiti nelja HIV-1 variandi suhtes, millel avaldus aminohapete asendusi (st K65R, K70E, M184V ja M184I), mis tekitavad tenofoviiri või emtritsitabiini suhtes potentsiaalselt resistentsust. Kliinilises uuringus iPrEx ei tuvastatud serokonversiooni ajal uuritavate seas, kes said pärast uuringusse registreerimist HIV-1 infektsiooni, ühtki HIV-1 varianti, mis sisaldaks K65R, K70E, M184V või M184I. 10-st uuritavast kolmel, kellel oli uuringusse registreerimise ajal äge HIV-infektsioon, tuvastati HIV-s M184I ja M184V mutatsioonid emtritsitabiini/tenofoviirdisproksiili rühmas 2-st uuritavast kahel ja platseeborühmas 8-st uuritavast ühel.

Kliinilises uuringus Partners PrEP ei tuvastatud serokonversiooni ajal uuritavate seas, kes said uuringu ajal HIV-1 infektsiooni, ühtki HIV-1 varianti, mis sisaldaks K65R, K70E, M184V või M184I. 14-st uuritavast kahel, kellel oli uuringusse registreerimise ajal äge HIV infektsioon, tuvastati HIV-s K65R mutatsioon tenofoviirdisproksiili 245 mg rühmas 5-st uuritavast ühel (seoses resistentsusega emtritsitabiini suhtes) ja M184V mutatsioon emtritsitabiini/tenofoviirdisproksiili rühmas 3-st uuritavast 1-l.

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, tenofoviirdisproksiili 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 tenofoviirdisproksiiligrupi patsientidele anti emtritsitabiini/tenofoviirdisproksiili ja efavirensi 96. kuni 144. nädalani. Algväärtuste mediaanid olid plasma HIV-1 RNA-s (5,02 ja 5,00 log₁₀ koopiat/ml) ja CD4 arvus (233 ja 241 rakk/mm³) 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 ³) | +190 | +158 | +312 | +271 |
| p-väärtus | 0,002 ^a | | 0,089 ^a | |
| Erinevus (95% CI) | 32 (9...55) | | 41 (4...79) | |

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

** p-väärtus põhineb Cochran-Manteli-Haenszeli testil, mis stratifitseeriti CD4 rakkude arvu algväärtuse jaoks TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (viroloogilise vastuse kadumise piir)

a: Van Elteren test

Kliinilises randomiseeritud uuringus (M02–418) raviti 190 retroviirusvastast ravi varem mitte saanud täiskasvanut üks kord ööpäevas emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga kombinatsioonis lopinaviiri/ritonaviiriga, mida manustati üks või kaks korda ööpäevas. 48 nädala pärast oli patsientide protsent, kellel saadi lopinaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas manustamisega HIV-1 RNA <50 koopiat/ml 70% ja kaks korda ööpäevas manustamisega 64%. Keskmsed muutused CD4 rakkude arvus võrreldes algväärtusega olid vastavalt +185 rakku/mm³ ja +196 rakku/mm³.

Piiratud kliiniline kogemus patsientidel, kellel on nii HIV- kui ka HBV-infektsioon, osutab, et emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kasutamine retroviirusvastases kombineeritud ravis HIV-infektsiooni kontrollimiseks vähendab HBV DNA-d (vähenedmine vastavalt 3 log₁₀ või 4...5 log₁₀) (vt lõik 4.4).

Kokkupuute-eelne profülaktika

Uuringus iPrEx (CO-US-104-0288) hinnati emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili või platseebot 2499-l ilma HIV-infektsioonita mehel (või sugu vahetanud naisel), kes on seksuaalsuhetes mehega ja kelle puhul peetakse HIV-infektsiooniga nakatumise riski kõrgeks. Uuritavaid jälgiti 4237 inimaastat. Algtaseme näitajad on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5. Uuritav populatsioon uuringust CO-US-104-0288 (iPrEx)

| | Platseebo (n = 1248) | Emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (n = 1251) |
|--|-------------------------|---|
| Vanus (aastates), keskmine (standardhälve) | 27 (8,5) | 27 (8,6) |
| Rass, n (%) | | |
| Mustanahaline/afroameeriklane | 97 (8) | 117 (9) |
| Valge | 208 (17) | 223 (18) |
| Segarass/muu | 878 (70) | 849 (68) |
| Asiaat | 65 (5) | 62 (5) |
| Hispaania/Ladina-Ameerika, n (%) | 906 (73) | 900 (72) |
| Seksuaalsed riskitegurid sõeluuringu ajal | | |
| Partnerite arv eelmise 12 nädala jooksul, keskmine (standardhälve) | 18 (43) | 18 (35) |
| URAI eelmise 12 nädala jooksul, n (%) | 753 (60) | 732 (59) |
| URAI koos HIV+ (või teadmata seisundiga) partneriga eelmise 6 kuu jooksul, n (%) | 1009 (81) | 992 (79) |
| Tehingulises seksis osalemine viimase 6 kuu jooksul, n (%) | 510 (41) | 517 (41) |
| Teadaolev HIV+ partner viimase 6 kuu jooksul, n (%) | 32 (3) | 23 (2) |
| Süüfilise seroreaktiivsus, n (%) | 162/1239 (13) | 164/1240 (13) |
| Seerumi <i>herpes simplex</i> 'i 2. tüüpi viiruse infektsioon, n (%) | 430/1243 (35) | 458/1241 (37) |
| Positiivne leukotsüütide esteraas uriinis, n (%) | 22 (2) | 23 (2) |

URAI (*unprotected receptive anal intercourse*) = kaitsmata retseptiivne analvahekord

HIV serokonversiooni juhtude üldarv ja kaitsmata retseptiivsest analvahekorra teatanud alamhulgas on näidatud tabelis 6. Efektiivsus on ravijärgimusega tugevas korrelatsioonis, nagu on hinnatud ravimitaseme tuvastamisega plasmas või rakus juhtumi-kontrolli uuringus (tabel 7).

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

| | Platseebo | Emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil | P-väärtus ^b |
|---|----------------|---|------------------------|
| mITT-analüüs | | | |
| Serokonversioonid/n | 83 / 1217 | 48 / 1224 | 0,002 |
| Suhtelise riski vähenemine (95% CI) ^b | 42% (18%, 60%) | | |
| URAI 12 nädala jooksul enne sõeluuringut, mITT-analüüs | | | |
| Serokonversioonid/n | 72 / 753 | 34 / 732 | 0,0349 |
| Suhtelise riski vähenemine (95% CI) ^b | 52% (28%, 68%) | | |

^a P-väärtused logaritmilise astaktesti järgi. P-väärtused URAI puhul viitavad nullhüpoteesile, et efektiivsus erines alamrühma kihtide vahel (URAI, mitte-URAI).

^b Suhtelise riski vähenemine arvatuna mITT-i jaoks juhtumi serokonversiooni põhjal, st algataseme järel esimesel ravijärgsel visiidil (ligikaudu 1 kuu pärast viimast uuringuravimi jaotamist).

Tabel 7. Efektiivsus ja järgimus uuringus CO-US-104-0288 (iPrEx, vastendatud juhtumi-kontrolli analüüs)

| Kohort | Ravim tuvastati | Ravimit ei tuvastatud | Suhtelise riski vähenemine (2-poolne 95% CI) ^a |
|---|-----------------|-----------------------|---|
| HIV-positiivsed uuritavad | 4 (8%) | 44 (92%) | 94% (78%, 99%) |
| HIV-negatiivsed vastendatud kontrolluuritavad | 63 (44%) | 81 (56%) | — |

^a Suhtelise riski vähenemine arvatuna juhtumi (algataseme järgse) serokonversiooni põhjal topeltpimedast raviperioodist ja 8-nädalase järelkontrolliperioodi jooksul. Tuvastatava tenofoviirdisoproksiili-DP taseme kontrolliks plasmas või rakus hinnati ainult emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili suhtes randomiseeritud proove.

Kliinilises uuringus Partners PrEP (CO-US-104-0380) hinnati emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili, tenofoviirdisoproksiili 245 mg või platseebot 4758 HIV-infektsioonita uuritava Keeniast või Ugandast pärit serodiskordantsete heteroseksuaalsete paaride seast. Uuritavaid jälgiti 7830 inimaastat. Algtaseme näitajad on kokku võetud tabelis 8.

Tabel 8. Uuritavate populatsioon uuringust CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

| | Platseebo (n = 1584) | Tenofoviirdisoproksiil 245 mg (n = 1584) | Emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (n = 1579) |
|--|---------------------------------|---|--|
| Vanus (aastates), mediaan (Q1, Q3) | 34 (28; 40) | 33 (28; 39) | 33 (28; 40) |
| Sugu, n (%) | | | |
| Mees | 963 (61) | 986 (62) | 1013 (64) |
| Naine | 621 (39) | 598 (38) | 566 (36) |
| Paaride võtmenäitajad, n (%) või mediaan (Q1, Q3) | | | |
| Abielus uuringus osaleva partneriga | 1552 (98) | 1543 (97) | 1540 (98) |
| Kooseluaastaid uuringus osaleva partneriga | 7,1 (3,0; 14,0) | 7,0 (3,0; 13,5) | 7,1 (3,0; 14,0) |
| Diskordantsusest teadmise aastaid | 0,4 (0,1; 2,0) | 0,5 (0,1; 2,0) | 0,4 (0,1; 2,0) |

HIV serokonversiooni esinemissagedus on toodud tabelis 9. HIV-1 serokonversiooni määr meestel oli 0,24/100 inimaastat emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamist ja HIV-1 serokonversiooni määr naistel oli 0,95/100 inimaastat emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamist. Efektiivsus oli ravijärgimusega tugevas korrelatsioonis, nagu on hinnatud ravimitaseme tuvastamisega plasmas või rakus, ning oli kõrgem alamuuringus osalejate seas, kes said aktiivset ravijärgimisega seotud nõustamist, nagu on toodud tabelis 10.

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

| | Platseebo | Tenofoviirdisoproksiil 245 mg | Emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil |
|--|-------------------|--|---|
| Serokonversioonid/n^a | 52 / 1578 | 17 / 1579 | 13 / 1576 |
| Esinemissagedus 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%) |

^a Suhtelise riski vähenemine arvatuna mITT-kohortuuringu jaoks juhtumi (algtaseme järgse) serokonversiooni põhjal. Aktiivseid uuringurühmi võrreldi platseeborühmadega.

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

| Uuringuravimi kvantifikatsioon | Tuvastatud tenofoviiri / koguproovide arv (%) | | Hinnanguline riskitase HIV-1 kaitseks: tenofoviiri tuvastamine vs. mittetuvastamine | |
|----------------------------------|--|---|---|-----------|
| | Juhtum | Kohort | Suhtelise riski vähenemine (95% CI) | p-väärtus |
| FTC/tenofoviirdisoproksiili rühm | 3 / 12 (25%) | 375 / 465 (81%) | 90% (56%, 98%) | 0,002 |
| Tenofoviirdisoproksiili rühm | 6 / 17 (35%) | 363 / 437 (83%) | 86% (67%, 95%) | < 0,001 |
| Ravijärgimuse alamuuring | Ravijärgimuse alamuuringus osalejad ^b | | Suhteline riski vähenemine (95% CI) | p-väärtus |
| | Platseebo | Tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil | | |
| Serokonversioonid/n ^b | 14 / 404 (3,5%) | 0 / 745 (0%) | 100% (87%, 100%) | < 0,001 |

^a Juhtum = HIV-serokonverter; Kohort = 100 juhuslikult valitud uuritavat nii tenofoviirdisoproksiili 245 mg kui ka emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili rühmast. Tuvastatava tenofoviiritaseme kontrollimiseks plasmas hinnati ainult juhtumi või kohorti proove uuritavatelt, kes said randomiseeritult 245 mg tenofoviirdisoproksiili või emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili.

^b Alamuuringus osalejate ravijärgimust jälgiti aktiivselt, nt tehti etteteatamata koduviisi ja loeti üle tabletid, ning nad said nõustamist uuringuravimi võtmise järjepidevuse parandamiseks.

Lapsed

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 lülisamba nimmeosa LMT Z-skoorid $-0,341$ võrra ja organismi üldised Z-skoorid $-0,458$ 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 lülisamba 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 $0,087$ lülisamba nimmeosa LMT Z-skooris ning $-0,184$ ja $-0,027$ organismi üldises LMT Z-skooris. Tenofoviirdisoproksiili ja stavudiini või zidovudiini ravirühmades oli 48. nädalal lülisamba 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 osalejal, kuid mitte ühelgi stavudiini või zidovudiiniga ravitud osalejatest oluline ($> 4\%$) lülisamba nimmeosa LMT vähenemine. 64 osalejal, keda raviti 96 nädala vältel tenofoviirdisoproksiiliga, vähenes lülisamba 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 uuritaval (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse 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/tenofoviirdisoproksiili 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 fikseeritud kombinatsiooni 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 sabumist 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 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili 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 seundumine inimese plasmavalkudega <4% ja ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 µg/ml. Tenofoviiri *in vitro* seunduvus 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'-difosfolükuronüültransferaasi.

Eritumine

Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures ligikaudu 86% annusest eritub uriini ja ligikaudu 14% väljaheitega. Kolmteist protsenti emtritsitabiini annusest esines uriinis kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min. Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

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

Eakad

Eakatel patsientidel (üle 65-aastastel) ei ole emtritsitabiini või tenofoviiriga (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 ≥ 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 üks kord ööpäevas 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 patsientidel. 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%) µg•h/ml normaalse neerufunktsiooniga isikute puhul väärtusteni 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml ja 34 (6%) µg•h/ml vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega isikutel. Tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoeffitsient) ravimi süsteemne kontsentratsioon veres suurenes väärtuselt 2185 (12%) ng•h/ml normaalse neerufunktsiooniga isikute puhul väärtusteni 3064 (30%) ng•h/ml, 6009 (42%) ng•h/ml ja 15985 (45%) ng•h/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 dialüüside vahel ravimi süsteemne kontsentratsioon veres emtritsitabiini puhul 72 tunni jooksul väärtuseni 53 (19%) µg•h/ml ja tenofoviiril puhul 48 tunni jooksul väärtuseni 42 857 (29%) ng•h/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 kreatiini 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 hälbekoeffitsient)

tenofoviiri C_{\max} -i ja $AUC_{0-\infty}$ väärtused olid tervetel isikutel vastavalt 223 (34,8%) ng/ml ja 2050 (50,8%) ng•h/ml võrreldes vastavate näitajatega 289 (46,0%) ng/ml ja 2310 (43,5%) ng•h/ml mõõduka ning 305 (24,8%) ng/ml ja 2740 (44,0%) ng•h/ml raske maksafunktsiooni kahjustusega isikutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Emtritsitabiin

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

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 ≥ 5 -kordsete lastele või täiskasvanud patsientidele ettenähtud kontsentratsioonide juures; noortel nakatunud ahvidel esines luutoksilisust ülisuurte subkutaanselt manustatud kontsentratsioonide juures (≥ 40 -kordsed patsiendi annused). Uuringud rottide ja ahvidega osutasid toimeainega seotud fosfaadi imendumise vähenemisele sooles koos võimaliku LMT sekundaarse vähenemisega.

Genotoksilisuse uuringutest on ilmnunud positiivsed tulemused *in vitro* hiire lümfoomirakkude testis, vastuolulised tulemused ühes Ames'i testis kasutatud tüves ja nõrgalt positiivsed tulemused USD testis primaarsetes roti hepatotsüütides. *In vivo* hiire luuüdi mikrotoomade testi tulemused olid aga negatiivsed.

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

Reproduktiivtoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas maternaalset toksilisust põhjustavates annustes 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

Mikrokristalliline tselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Punane raudoksiid (E172)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin
Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pudel

Pärast esmast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel, millel on valge läbipaistmatu polüpropüleenist keeratav kork või valge läbipaistmatu polüpropüleenist lastekindel kork alumiiniumist isoleerkihi ja desikandiga. Pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendi puhul 90 (3 × 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

Külmvormitud blisterpakend, mille ühel küljel on desikandikiht ja teisel küljel on pakendi rikkumise vastase vahendiga alumiiniumfoolium.

Pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja üksikannuseline blisterpakend, mis sisaldab 30 × 1, 90 × 1, 100 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Külmvormitud blisterpakend, mille ühel küljel on (OPA/alumiiniumfoolium/PVC) ja teisel küljel on pakendi rikkumise vastase vahendiga alumiiniumfoolium.

Pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja üksikannuseline blisterpakend, mis sisaldab 30 × 1, 90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/002
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. detsember 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Ungari

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

Medis International a.s
Bolatice, Prumyslova 961/16,
747 23 Bolatice,
Tšehhi Vabariik

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
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 Raviameti 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 Mylani välja kirjutamist noorukitest patsientidele HIV-1 infektsiooni raviks või täiskasvanutele ja noorukitele PrEP raviks või neil selle kasutamist, saavad arsti infolehed, mis sisaldavad ravimi omaduste kokkuvõtet ja järgmisi asjakohaseid infolehti:

- Infoleht HIV-infektsiooni toime kohta laste neerufunktsioonile
- Infoleht kokkupuute-eelse profülaktika kohta ravimit väljakirjutavatele isikutele pealkirjaga „Oluline ohutusteave ravimite väljakirjutajatele Emtricitabine/Tenofovir Mylani kohta kokkupuute-eelse profülaktika (PrEP) näidustusel“.
- Kokkupuute-eelse profülaktika kontroll-leht ravimit väljakirjutavatele isikutele
- Infoleht kokkupuute-eelse profülaktika kohta riskigrupi kuuluvatele isikutele pealkirjaga „Oluline teave Emtricitabine/Tenofovir Mylani kohta inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooniga nakatumise riski vähendamiseks“
- Kokkupuute-eelse profülaktika meeldetuletuskaart

Infoleht HIV-infektsiooni toime kohta laste neerufunktsioonile:

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

- Laste käsitlusel on soovitatav multidistsiplinaarne lähenemine.
- Neeruhaiguste risk on suurenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, kes saavad tenofoviirdisproksiili sisaldavaid ravimeid nagu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega lastel ei ole soovitatav.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani kasutamist tuleb vältida, kui samaaegselt kasutatakse nefrotoksilisi ravimeid või neid on hiljuti kasutatud. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani kasutamisel koos nefrotoksiliste ravimitega tuleb tähelepanelikult jälgida neerufunktsiooni soovitatava ajakava kohaselt.
- Enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylaniga ravi alustamist tuleb lastel kontrollida neerufunktsiooni ravieelseid näitajaid.
- Neerufunktsiooni korrapärase jälgimise olulisus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylaniga ravi ajal.
- Neerufunktsiooni jälgimise soovitatav ajakava, võttes arvesse neerufunktsiooni kahjustuse teiste riskitegurite olemasolu või puudumist.
- Kui tenofoviirdisproksiili 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 Mylaniga ravi katkestamist.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan võib põhjustada LMT vähenemist ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylaniga 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.

Infoleht kokkupuute-eelse profülaktika kohta ravimit väljakirjutavatele isikutele

- Meeldetuletus olulisest ohutusteabest seoses Emtricitabine/Tenofovir Mylani kasutamisega kokkupuute-eelseks profülaktikaks
- Meeldetuletus teguritest, mis aitavad tuvastada HIV-1-ga nakatumise kõrge riskiga isikuid
- Meeldetuletus HIV-1 ravimiresistentsuse tekke riskist diagnoosimata HIV-1 infektsiooniga isikutel

- Pakub ohutusteavet ravijärgimuse, HIV testimise, neerufunktsiooni, luude ja HBV seisundi kohta.

Kokkupuute-eelse profülaktika kontroll-leht ravimit väljakirjutavatele isikutele

- Meeldetuletused hindamise/nõustamise kohta esimesel visiidil ja järelkontrolli ajal.

Infoleht kokkupuute-eelse profülaktika kohta riskigrupi kuuluvatele isikutele (tervishoiuteenuse osutajale väljajagamiseks)

- Meeldetuletused selle kohta, mida isik peaks teadma enne Emtricitabine/Tenofovir Mylani võtmist ja võtmise ajal, et vähendada HIV-infektsiooniga nakatumise riski
- Meeldetuletus soovitatud raviskeemi range järgimise tähtsusest
- Annab teavet Emtricitabine/Tenofovir Mylani võtmise kohta
- Annab teavet võimalike kõrvaltoimete kohta
- Annab teavet Emtricitabine/Tenofovir Mylani säilitamise kohta.

Kokkupuute-eelse profülaktika meeldetuletuskaart riskigrupi kuuluvatele isikutele (tervishoiuteenuse osutajale väljajagamiseks)

- Meeldetuletused raviskeemi järgimiseks
- Meeldetuletus plaanilisteks kliinikukülastusteks.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP (BLISTER JA PUDEL)
PUDELI SILT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.

Pudel

30 õhukese polümeerikattega tabletti

Blisterpakend

30 õhukese polümeerikattega tabletti

30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)

90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)

100 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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:

<ainult karbil>

Avamiskuupäev:

Pudel: Pärast esmast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

Pudel: Ava siit

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Välispakend:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS *BLUE BOX*'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 g emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 90 (3 pudelit, mis sisaldavad 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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:

Pärast esmast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1133/002

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (maleaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

Mitmikpakendi osa, mida ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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:

<ainult karbil>

Avamiskuupäev:

Pärast **esmast** avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1133/002

13. PARTII NUMBER

Lot:

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletti
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmist
3. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

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

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani 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 Mylani tuleb HIV-infektsiooni raviks kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani 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 Mylani kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylanit kasutatakse ka HIV-1 infektsiooniga nakatumise riski vähendamiseks täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 kuni 18 aastat kehakaaluga vähemalt 35 kg, kui seda kasutatakse igapäevase ravimina koos ohutuma seksi harrastamisega.**
Vaadake lõigust 2 loendit ettevaatusabinõude kohta, mida HIV-infektsiooni vältimiseks kasutusele võtta.

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani ei tohi võtta HIV-i ravimiseks ega HIV-iga 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 Mylani võtmist HIV-iga nakatumise riski vähendamiseks

See ravim ainult aitab vähendada HIV-iga nakatumise riski **enne** nakatumist.

- **Enne kui hakkate seda ravimit HIV-iga nakatumise riski vähendamiseks võtma, peate olema HIV-negatiivne.** Selleks et kontrollida, ega teil pole HIV-infektsiooni, tuleb teile teha analüüsid. Ärge võtke seda ravimit riski vähendamiseks, kui teile ei ole kinnitatud, et olete HIV-negatiivne. HIV-infektsiooniga patsiendid peavad seda ravimit võtma koos teiste ravimitega.
- **Paljud HIV-analüüsid ei pruugi hiljutist nakatumist tuvastada.** Kui teil tekib gripilaadne haigus, võib see tähendada, et olete hiljuti HIV-iga nakatunud. HIV-infektsiooni nähud võivad olla järgmised:
 - väsimus,
 - palavik,
 - liigese- või lihasevalud,
 - peavalu,
 - oksendamine või kõhulahtisus,
 - lööve,
 - öine higistamine;
 - suurenenud lümfisõlmed kaelal või kubemepiirkonnas.→ **Teavitage oma arsti igast gripilaadsest haigusest**, mis on tekkinud kas kuu aja jooksul enne ravimi võtmise alustamist või mis tahes ajal ravimi võtmise jooksul.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmise ajal HIV-iga nakatumise riski vähendamiseks

- Võtke seda ravimit iga päev **riski vähendamiseks, mitte ainult siis, kui arvate, et teil on olnud HIV-iga nakatumise oht.** Ärge jätke ühtki Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani annust vahele ega lõpetage selle kasutamist. Vahelejäätunud annused võivad suurendada HIV-nakkuse saamise riski.
- Laske end regulaarselt HIV suhtes kontrollida.
- Kui arvate, et olete HIV-iga nakatunud, öelge seda kohe oma arstile. Arst võib teha teile täiendavaid analüüse, et kontrollida, kas olete endiselt HIV-negatiivne.
- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmine üksinda ei takista HIV-iga nakatumist.**
 - Järgige alati turvalisi seksitavasid. Kasutage kondoomi, et vähendada kokkupuudet seemnevedeliku, vaginaalsete vedelike või verega.
 - Ärge jagage oma isiklikke esemeid, millel võib olla verd või kehavedelikke, nagu hambaharjad ja žiletiterad.

- Ärge jagage ega kasutage korduvalt süstlaid ega muid süstimis- või ravimi manustamise vahendeid.
- Laske end kontrollida muude seksuaalsel teel levivate nakkuste, nagu süüfilis või tripper, suhtes. Need nakkused võivad hõlbustada HIV-iga nakatumist.

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmise ajal HIV-i raviks või HIV-iga nakatumise riski vähendamiseks

- **Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil 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 Mylanit ei tohi anda noorukitele, kellel on probleeme neerudega. Kui teil on neerudega probleeme, võib teie arst soovitada teil lõpetada emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili võtmise, või kui teil juba on HIV, või võtta emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili harvemini. Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamine ei ole soovitatav, kui teil on raske neeruhaigus või saate dialüüsi.
- **Luusprobleemid** (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 Mylani võtmise alustamist **olge teadlik, kas te olete nakatunud B-hepatiidi viirusega (HBV).** Kui teil on HBV, on emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili võtmise lõpetamisel tõsine maksaprobleemide tekkerisk hoolimata sellest, kas teil on ka HIV või mitte. Oluline on mitte lõpetada emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata, vt lõik 3 „Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmist“.
- **Öelge oma arstile, kui olete üle 65 aasta vana.** Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel.
- **Kui teil on laktoositalumatus, pidage nõu oma arstiga** (vt allpool selle lõigu alljaotist „Emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan sisaldab laktoosi“).

Lapsed ja noorukid

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani ei kasutata alla 12-aastastel lastel.

Muud ravimid ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Ärge võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani, kui te juba kasutate teisi ravimeid, mis sisaldavad selle ravimi koostisosi (emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili) või ükskõik milliseid teisi viirusvastaseid ravimeid, mis sisaldavad tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani 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 lihaskiude 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 Mylani võtmine koos teiste didanosini sisaldavate

ravimitega (HIV-infektsiooni raviks). Kasutades emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili koos teiste viirusvastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosini, võib didanosini sisaldus veres suureneja ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosini sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärme põletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustab surma. Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid ravida tenofoviiri ja didanosini 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 Mylan koos toidu ja joogiga

- Alati kui võimalik, võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani 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 Mylani, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks soovida regulaarselt teha vereanalüüse ja teisi diagnostilisi analüüse. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

- **Ärge toitke last rinnaga Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani 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

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada peeringlust. Kui teil tekib selle ravimi võtmise ajal uimasus, **ärge juhtige autot** ega kasutage masinaid või mehhanisme.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisaldab laktoosi

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

3. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani 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 Mylani soovitatav annus HIV-i ravimiseks on:

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani soovitatav annus HIV-iga nakatumise riski vähendamiseks on:

- **Täiskasvanud:** üks tablett päevas, võimaluse korral alati koos toiduga.
- **Noorukid vanuses 12 kuni 18 aastat kehakaaluga vähemalt 35 kg:** üks tablett päevas, võimaluse korral alati koos toiduga.

Kui teil on raskusi neelamisega, võite lusikaotsaga tableti purustada. Seejärel segage pulber ligikaudu 100 ml (poole klaasitäie) vee või 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 teid ravitakse HIV infektsiooni korral,** kirjutab arst teile välja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani koos teiste retroviirusvastaste ravimitega. Nende ravimite võtmise kohta lugege palun teiste retroviirusvastaste ravimite pakendi infolehti.
- **Kui olete täiskasvanu ja võtate seda ravimit HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks,** võtke seda ravimit 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-iga nakatamist, rääkige oma arstiga.

Kui te võtate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani kogemata rohkem kui on soovitatud annus, pidage nõu oma arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse erakorralise meditsiini osakonda nõustamiseks. Võtke pudel või pakend 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 Mylani annust võtmata.

- **Kui märkate seda 12 tunni jooksul** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani plaanipärasest võtmise ajast, võtke tablett eelistatult koos toiduga niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus oma tavalisel ajal.

- **Kui märkate seda 12 tunni või rohkema aja jooksul pärast** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani plaanipäraselt võtmist, jätkke 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 Mylani võtmist, võtke teine tablett. Teist tabletti ei ole vaja võtta, kui oksendasite rohkem kui 1 tund pärast selle ravimi võtmist.

Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmist

- **Kui võtate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani HIV-infektsiooni raviks**, võib tablettide võtmise lõpetamine vähendada teile arsti poolt määratud HIV-vastase ravi tõhusust.
- **Kui võtate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani HIV-iga nakatumise riski vähendamiseks**, siis ärge lõpetage ravimi võtmist ega jätkke ühtki annust vahele. Ravimi kasutamise lõpetamine või vahelejäänud annused võivad suurendada HIV-iga nakatumise riski.
 - **Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylani võtmist ilma arstiga nõu pidamata.**
- **Kui teil on B-hepatiit**, on eriti oluline mitte lõpetada ravi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylaniga ilma 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 oportunistlike infektsioonide (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 fosfaadisalduse 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 paistetused
- 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 emtritsitabiin-/tenofoviirdisoproksiili) saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe kärbumine, mille põhjuseks on luu verevarustuse häire). 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 Mylani säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja pakendil pärast „EXP:“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pudel: pärast esmast avamist kasutada 90 päeva jooksul.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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 Mylan sisaldab

- **Toimeained on** emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (mis vastab 300 mg tenofoviirdisoproksiilmaleaadile).

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, punane raudoksiid (E172), kolloidne veevaba ränidioksiid, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sisaldab laktoosi“), magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan õhukese polümeerikattega tabletid on helerohelised polümeerikattega kapslikujulised kaksikkumerad tabletid mõõtmetega 19,8 mm × 9,00 mm, mille ühel küljel on pime trükk „M“ ja teisel küljel „ETD“.

See ravim on saadaval desikandiga (mille sildil on „DO NOT EAT“ („Mitte süüa“)) plastpudelites, mis sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti või mitmikpakendites, mis sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakend koosneb kolmest pudelist, millest igaüks sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti või desikandikihiga blisterpakenditest, mis sisaldavad 30, 30 × 1, 90 × 1 või 100 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti ja blisterpakenditest, mis sisaldavad 30, 30 × 1 või 90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja:

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja:

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, H-2900 Komárom,
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

Medis International a.s
vyrobani zavod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice
747 23, Tšehhi Vabariik

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Viartis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

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