

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix 200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidmonofumaraati, mis vastab 10 mg tenofoviiralafenamiidile.

200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidmonofumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hallid ristkülikukujulised kaldservaga kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudu 15 mm × 7 mm, tableti ühel küljel on pimetrükk „ET 1“ ja tableti teisel küljel „V“.

200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinised ristkülikukujulised kaldservaga kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudu 15 mm × 7 mm), tableti ühel küljel on pimetrükk „ET 2“ ja tableti teisel küljel „V“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses 12 aastat ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 35 kg) (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix't tuleb manustada tabelis 1 antud juhiste kohaselt.

Tabel 1: Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e annus HIV-raviskeemi kolmanda ravimi järgi

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e annus	HIV-raviskeemi kolmas ravim (vt lõik 4.5)
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg üks kord ööpäevas	atasana viir koos ritonaviiri või kobitsistaadiga darunaviir koos ritonaviiri või kobitsistaadiga ¹ lopina viir koos ritonaviiriga
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg üks kord ööpäevas	dolutegra viir, efavirens, maravirok, nevirapiin, rilpiviriin, raltegraviir

¹ Varem ravimata osalejatel uuriti Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e 200 mg/10 mg kombinatsiooni 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadiga, mida manustati fikseeritud annustes kombineeritud tablettina, vt lõik 5.1.

Vahelejäänud annused

Juhul kui patsient jätab ühe Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 18 tundi, peab ta võimalikult ruttu võtma Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmise tavapärasest ajast on möödunud rohkem kui 18 tundi, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 1 tund pärast Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmist, tuleb võtta veel üks tablett.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole vaja Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Täiskasvanutel ega noorukitel (vanuses vähemalt 12 aastat ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kelle hinnanguline kreatiniini kliirens (CrCl) on ≥ 30 ml/min, ei ole vaja Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e annust kohandada. Patsientidel, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens langeb ravi ajal alla 30 ml/min, tuleb Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e kasutamine lõpetada (vt lõik 5.2).

Pikaajaliselt hemodialüüsi saavatel täiskasvanutel, kellel on lõppstaadiumis neeruhaigus (hinnanguline CrCl < 15 ml/min), ei ole Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e annuse kohandamine vajalik. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e kasutamist neil patsientidel tuleb siiski üldjuhul vältida, kuid seda võib ettevaatlikult kasutada, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab potentsiaalseid riske (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hemodialüüsi päevadel tuleb Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't manustada pärast hemodialüüsi lõpetamist.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e kasutamist tuleb vältida patsientidel, kelle hinnanguline CrCl on ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min, või < 15 ml/min nendel, kes ei saa pikaajaliselt hemodialüüsi, kuna Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e ohutus nendel patsiendirühmadel ei ole kindlaks tehtud.

Puuduvad andmed annustamissoovituste tegemiseks lõppstaadiumis neeruhaigusega alla 18-aastaste laste puhul.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e annust kohandada.

Lapsed

Emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta või kehakaaluga < 35 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't tuleb manustada üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Kibeda maitse tõttu on soovitatav õhukese polümeerikattega tabletti mitte närida ega purustada.

Kui patsient ei ole suuteline tabletti tervelt alla neelama, siis võib selle pooleks teha ning mõlemad pooled järjest manustada, nii et kogu annus saab kohe võetud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegse B- või C-viirushepatiidiga nakatunud HIV-patsiendid

Retroviirusvastast ravi saanud kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e ohutus ja efektiivsus samaaegse HIV-1- ja C-viirushepatiidi (*hepatitis C virus*, HCV) nakkusega patsientidel ei ole tõestatud.

Tenofoviiralafenamiid on B-viirushepatiidi (HBV) vastase toimega. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'ega ravi katkestamine võib samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel tekkida hepatiidi raske ägenemine. Samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel tuleb Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'ega ravi katkestamisel hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid vähemalt mõned kuud pärast ravi katkestamist.

Maksahaigused

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e ohutust ja efektiivsust maksafunktsiooni olulise kahjustusega patsientidel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

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

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsim on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide

kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krambihood, 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 kombineeritud retroviirusvastase 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 kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavate näidete hulka kuuluvad tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni tingimustes on teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmnedagi mitmeid kuid pärast ravi alustamist.

Mutatsioonidega HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e kasutamisest tuleb hoiduda retroviirusvastast ravi saanud patsientidel, kelle HIV-1-l esineb K65R mutatsioon (vt lõik 5.1).

Kolmikravi nukleosiididega

Tenofoviirdisoproksiili kombineerimisel lamivudiini ja abakaviiriga ning ka lamivudiini ja didanosiiniga raviskeemis üks kord ööpäevas on teatatud viroloogilise ebaõnnestumise suurest määra ja resistentsuse tekkimisest varajases faasis. Samad probleemid võivad seetõttu ilmnedagi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e manustamisel koos kolmanda nukleosiidi analoogiga.

Oportunistlikud infektsioonid

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't või ükskõik millist teist retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused ning seetõttu peavad nad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

Osteonekroos

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

Nefrotoksilisus

Turuletulekujärgselt on tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite kasutamisel teatatud neerukahjustuse, sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse ja neerude proksimaalse tubulopaatia juhtudest. Tenofoviiralafenamiidi manustamise tõttu ei saa välistada potentsiaalset nefrotoksilisuse riski, mis on tingitud tenofoviiri pikaajalistest madalatest kontsentratsioonidest (vt lõik 5.3).

Enne Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'ega ravi alustamist või ravi alustades on soovitatav hinnata kõikidel patsientidel neerufunktsiooni ning ka ravi jooksul seda kõikidel patsientidel jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Patsientidel, kellel neerufunktsioon oluliselt väheneb või ilmnevad proksimaalse renaalse tubulopaatia sümptomid, tuleb kaaluda Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'ega ravi katkestamist.

Pikaajaliselt hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid

Lõppstaadiumis neeruhaigusega ja pikaajaliselt hemodialüüsi saavatel patsientidel (hinnanguline CrCl < 15 ml/min) tuleb Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e kasutamist üldjuhul vältida, kuid seda võib ettevaatlikult kasutada, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab potentsiaalseid riske (vt lõik 4.2). Uuringus, milles kasutati pikaajaliselt hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline CrCl < 15 ml/min) HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis elvitegraviiri + kobitsistaadi fikseeritud annustega kombineeritud tabletina (E/C/F/TAF), püsis efektiivsus 48 nädala jooksul, kuid emtritsitabiini kontsentratsioon oli oluliselt kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kuigi uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud, ei ole emtritsitabiini kontsentratsiooni tõusu tähendused teada (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Manustamine koos teiste ravimitega

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't ei ole soovitatav manustada koos teatud krambivastaste ravimitega (nt karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin), mükobakterite vastaste ravimitega (nt rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin), naistepuna ja HIV-i proteaasi inhibiitoritega (PI), v.a atasanaviir, lopinaviir ja darunaviir (vt lõik 4.5).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't ei tohi manustada samaaegselt tenofoviiralafenamiidi, tenofoviirdisopoksiili, emtritsitabiini, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimitega.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't ei tohi manustada samaaegselt tenofoviiralafenamiidi, tenofoviirdisopoksiili, emtritsitabiini, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimitega.

Emtritsitabiin

In vitro ja kliinilistes farmakokineetilistes ravimite koostoimete uuringutes on ilmnenud, et CYP-vahendatud koostoimete tõenäosus emtritsitabiini ja muude ravimite vahel on väike. Emtritsitabiini manustamine koos ravimitega, mis erituvad aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel, võib suurendada emtritsitabiini ja/või koos manustatud ravimi kontsentratsiooni. Neerufunktsiooni aeglustavad ravimid võivad suurendada emtritsitabiini kontsentratsiooni.

Tenofoviiralafenamiid

Tenofoviiralafenamiidi transporterid on P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentne valk (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Ravimid, mis mõjutavad tugevalt P-gp ja BCRP aktiivsust, võivad põhjustada muutusi tenofoviiralafenamiidi imendumises. Eeldatakse, et P-gp aktiivsust indutseerivad ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenobarbitaal) vähendavad tenofoviiralafenamiidi imendumist, mille tagajärjel väheneb tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioon, mis võib kaasa

tuua emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi ravitoime kadumise ja resistentsuse väljakujunemise. Eeldatakse, et emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi manustamine koos muude P-gp ja BCRP aktiivsust inhibeerivate ravimitega (nt kobitsistaat, ritonaviir, tsüklosporiin) suurendab tenofoviiralafenamiidi imendumist ja plasmakontsentratsiooni. *In vitro* uuringu andmete põhjal ei suurenda tenofoviiralafenamiidi ja ksantiinoksüdaasi inhibiitorite (nt febüksostaat) koos manustamine *in vivo* tenofoviiri süsteemset plasmakontsentratsiooni.

Tenofoviiralafenamiid ei inhibeeri ensüüme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 *in vitro*. See ei ole CYP3A inhibiitor ega indutseerija *in vivo*. Tenofoviiralafenamiid on OATP1B1 ja OATB1B3 substraat *in vitro*. OATP1B1 ja OATB1B3 toime võib mõjutada tenofoviiralafenamiidi jaotumist organismis.

Muud koostoimed

Tenofoviiralafenamiid ei inhibeeri inimese uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 *in vitro*. Ei ole teada, kas tenofoviiralafenamiid inhibeerib muid UGT ensüüme. Emtritsitabiin ei inhibeerinud määratlemata UGT-substraadi glükuronidatsioonireaktsiooni *in vitro*.

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi komponentide koostoimed võimalike samaaegselt manustatavate ravimitega (tõus on näidatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutusteta kui “↔”). Kirjeldatud koostoimed põhinevad emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidiga või emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi komponentidega eraldi ja/või nende kombinatsioonidega läbiviidud uuringutel või on emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi kasutamisel tekkida võivad ravimite koostoimed.

Tabel 2: Koostoimed Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris’e üksikute toimeainete ja teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris’e koos manustamise kohta
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Seenevastased ained		
Ketokonasool Itrakonasool	Koostoimeid kummagi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris’e toimeainetega ei ole uuritud. Tugevatoimeliste P-gp inhibiitorite ketokonasooli ja itrakonasooriga koos manustamine eeldatavasti suurendab tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone.	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris’e soovitatav annus on 200mg/10 mg üks kord ööpäevas.
Flukonasool Isavukonasool	Koostoimeid kummagi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris’e toimeainetega ei ole uuritud. Flukonasooli ja isavukonasooliga koos manustamine võib suurendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone.	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris’t annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
Mükobakterite vastased ravimid		
Rifabutiin Rifampitsiin Rifapentiin	Koostoimeid kummagi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris’e komponendiga ei ole uuritud. Rifampitsiini, rifabutiini ja rifapentiiniga (kõik on P-gp-indutseerijad) koos manustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris’e ja rifabutiini, rifampitsiini või rifapentiini koos manustamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix'e koos manustamise kohta
C-viirushepatiidi vastased ravimid		
Ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) / sofosbuvir (400 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	Ledipasviir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% Sofosbuviri metaboliit GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Ledipasviiri ega sofosbuviri annuse kohandamine ei ole vajalik, Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
Ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) / sofosbuvir (400 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas) ⁴	Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuviri metaboliit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Ledipasviiri ega sofosbuviri annuse kohandamine ei ole vajalik, Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).

Ravim terapeutilise kategooria järgi¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C_{max}, C_{min}² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix'e koos manustamise kohta
Sofosbuvüür (400 mg üks kord ööpäevas)/velpatasvüür (100 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas)/tenofoviirala fenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	Sofosbuvüür: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Sofosbuvüüri metaboliit GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvüür: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviirala fenamiid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Sofosbuvüüri, velpatasvüüri ega voksilapreviüri annuse kohandamine ei ole vajalik, Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
Sofosbuvüür/velpatasvüür/ voksilapreviür (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg üks kord ööpäevas) ⁷ / emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviirala fenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	Sofosbuvüür: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Sofosbuvüüri metaboliit GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvüür: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voksilapreviür: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviirala fenamiid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e koos manustamise kohta
Sofosbuvüür/velpatasvüür/ voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg üks kord ööpäevas) ⁷ / emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas) ⁴	Sofosbuvüür: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvüüri metaboliit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvüür: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voksilapreviir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Sofosbuvüüri, velpatasvüüri ega voksilapreviüri annuse kohandamine ei ole vajalik. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't annustada vastavalt samaaegselt manustatava le retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
HIV-i proteaasi inhibiitorid		
Atasanaviir/kobitsistaat (300 mg/150 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Atasanaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e soovitatav annus on 200 mg/10 mg üks kord ööpäevas.
Atasanaviir/ritonaviir (300/100 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% Atasanaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e soovitatav annus on 200 mg/10 mg üks kord ööpäevas.
Darunaviir/kobitsistaat (800/150 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas) ⁵	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e soovitatav annus on 200 mg/10 mg üks kord ööpäevas.

Ravim terapeutilise kategooria järgi¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C_{max}, C_{min}² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e koos manustamise kohta
Darunaviir/ritonaviir (800/100 mg üks kord ööpäevas), tenofoviir alafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas)	Tenofoviir alafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e soovitatav annus on 200 mg/10 mg üks kord ööpäevas.
Lopinaviir/ritonaviir (800/200 mg üks kord ööpäevas), tenofoviir alafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas)	Tenofoviir alafenamiid: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e soovitatav annus on 200 mg/10 mg üks kord ööpäevas.
Tipranaviir/ritonaviir	Koostoimeid kummagi emtritsitabiini/tenofoviir alafenamiidi toimeainetega ei ole uuritud. Tipranaviiri/ritonaviiri kasutamine tingib P-gp induksiooni. Tipranaviiri/ritonaviiri ja emtritsitabiini/tenofoviir alafenamiidi kombineeritud kasutamisel eeldatakse tenofoviir alafenamiidi ekspositsiooni vähenemist.	Koos manustamine Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'ega ei ole soovitatav.
Muud proteaasi inhibiitorid	Toime on teadmata.	Puuduvad andmed annustamissoovituste tegemiseks manustamisel koos teiste proteaasi inhibiitoritega.
Muud HIV-i retroviirusvastased ravimid		
Dolutegraviir (50 mg üks kord ööpäevas), tenofoviir alafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	Tenofoviir alafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e soovitatav annus on 200 mg/25 mg üks kord ööpäevas.
Rilpiviiriin (25 mg üks kord ööpäevas), tenofoviir alafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas)	Tenofoviir alafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviiriin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e soovitatav annus on 200 mg/25 mg üks kord ööpäevas.
Efavirens (600 mg üks kord ööpäevas), tenofoviir alafenamiid (40 mg üks kord ööpäevas) ⁴	Tenofoviir alafenamiid: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e soovitatav annus on 200 mg/25 mg üks kord ööpäevas.

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e koos manustamise kohta
Maravirok Nevirapiin Raltegraviir	Koostoimeid kummagi emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi toimeainetega ei ole uuritud. Eelduste kohaselt ei avalda maravirok, nevirapiin ega raltegraviir toimet tenofoviiralafenamiidi ekspositsioonile; samuti eeldatakse, et tenofoviiralafenamiid ei avalda toimet maraviroki, nevirapiini ega raltegraviiri metabolismile ja eritumise radadele.	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e soovitatav annus on 200 mg/25 mg üks kord ööpäevas.
KRAMBIVASTASED RAVIMID		
Okskarbacepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Koostoimeid kummagi emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi toimeainetega ei ole uuritud. Okskarbacepiini, fenobarbitaali või fenütoiiniga (mis on kõik P-gp-indutseerijad) koos manustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e ja okskarbacepiini, fenobarbitaali või fenütoiini koos manustamine ei ole soovitatav.
Karbamasepiin (titreerituna annuselt 100 mg annusele 300 mg kaks korda ööpäevas), emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid (200 mg/25 mg üks kord ööpäevas) ^{5,6}	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Karbamasepiiniga (P-gp-indutseerija) koos manustamine vähendab tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e ja karbamasepiini koos manustamine ei ole soovitatav.
ANTIDEPRESSANDID		
Sertraliin (50 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraliin: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Sertraliini annuse kohandamine ei ole vajalik. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimeid kummagi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e toimeainega ei ole uuritud. P-gp-indutseerija naistepunaga koos manustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e ja naistepuna koos manustamine ei ole soovitatav.
IMMUNOSUPPRESSANDID		
Tsüklosporiin	Koostoimeid kummagi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e toimeainega ei ole uuritud. Tugevatoimelise P-gp inhibiitori tsüklosporiiniga koos manustamine eeldatavasti suurendab tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone.	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix'e koos manustamise kohta
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg üks kord ööpäevas), etünnüülöstradiool (0,025 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin/tenofoviir alafenamiid (200/25 mg üks kord ööpäevas) ³	Norelgestromiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestreel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etünnüülöstradiool: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Norgestimaadi/etünnüülöstradiooli annuse kohandamine ei ole vajalik. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
SEDATIIVID/HÜPNOOTIKUMID		
Suukaudne midasolaam (ühekordne annus 2,5 mg), tenofoviir alafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas)	Midasolaam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Midasolaami annuse kohandamine ei ole vajalik. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
Intravenoosselt manustatav midasolaam (ühekordne annus 1 mg), tenofoviir alafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas)	Midasolaam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Kui annused on toodud, pärinevad need kliinilistest ravimite koostoimeuuringutest.

² Kui ravimite koostoimeuuringute andmed on saadaval.

³ Uuring viidi läbi fikseeritud annustes elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi kombineeritud tabletiga.

⁴ Uuring viidi läbi fikseeritud annustes emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviiralafenamiidi kombineeritud tabletiga.

⁵ Uuring viidi läbi emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidiga.

⁶ Selles uuringus võeti emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi koos toiduga.

⁷ Uuring, mis viidi läbi täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioon, mida eeldatakse HCV-infektsiooniga patsientidel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Adekvaatsed ja hästi kontrollitud uuringud emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi või selle toimeainete kohta rasedatel puuduvad. Tenofoviiralafenamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Sellegipoolest, suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et emtritsitabiini kasutamisel ei esine väärenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes emtritsitabiiniga ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsuse parameetritele, rasedusele, loote arengule, sünnitusele või sünnijärgsele arengule. Tenofoviiralafenamiidiga läbi viidud loomkatsetes ei ole ilmnunud tõendeid kahjulikust toimest fertiilsuse parameetritele, rasedusele ega loote arengule (vt lõik 5.3).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't võib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tenofoviiralafenamiid eritub rinnapiima. Emtritsitabiin eritub rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et tenofoviir eritub piima.

Andmed emtritsitabiini ja tenofoviiri toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Seetõttu ei tohi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't kasutada rinnaga toitmise ajal.

Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näidanud emtritsitabiini ega tenofoviiralafenamiidi toimet paaritumisele ega fertiilsuse parameetritele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidiga võib tekkida pearinglus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hindamisel võeti aluseks kogutud ohutusandmed kõigist II ja III faasi uuringutest, kus HIV-1-infektsiooniga patsientidele manustati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi sisaldavaid ravimeid, ning turuletulekujärgne teave. Kliinilistes uuringutes varem ravimata patsientidel, kes said 144 nädala kestel emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, mis sisaldas 150 mg elvitegraviiri / 150 mg kobitsistaati / 200 mg emtritsitabiini / 10 mg tenofoviiralafenamiidi (fumaraadina) (E/C/F/TAF), olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed diarröa (7%), iiveldus (11%) ja peavalu (6%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 3 toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 3: Kõrvaltoimete koondtabel¹

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	aneemia ²
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage:	ebaharilikud unenäod
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage:	peavalu, pearinglus

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	iiveldus
Sage:	diamrõa, oksendamine, kõhuvalu, soolegaasid
Aeg-ajalt:	düspepsia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage:	lööve
Aeg-ajalt:	angioödeem ^{3,4} , sügelus, urtikaaria ⁴
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	artralgia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage:	väsimus

¹ Kõik kõrvaltoimed, v.a angioödeem, aneemia ja urtikaaria (vt allmärkused 2, 3 ja 4), tuvastati kliinilistes uuringutes F/TAF-i sisaldavate ravimitega. Sagedused tuletati E/C/F/TAF-i III faasi kliinilistest uuringutest 866 varem ravimata patsiendil 144 ravinädala jooksul (GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111).

² Seda kõrvaltoimet ei täheldatud kliinilistes uuringutes F/TAF-i sisaldavate ravimitega; see esines kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgetes kogemustes emtritsitabiiniga, kasutatuna koos teiste retroviirusvastaste ravimitega.

³ See kõrvaltoime esines emtritsitabiini sisaldavate ravimite turuletulekujärgsel jälgimisel.

⁴ See kõrvaltoime esines tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite turuletulekujärgsel jälgimisel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmned mitmeid kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kellel esinevad üldiselt teadaolevad riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada (vt lõik 4.4).

Muutused lipiidide laboratoorsetes analüüsides

Varem ravimata patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes täheldati 144. nädalal nii tenofoviiralafenamiidifumaraati kui ka tenofoviirdisoproksiilfumaraati saavas ravirühmas järgmiste tühja kõhu lipiidiparameetrite tõusu võrreldes ravieelsete näitajatega: üldkolesterool, otsene madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) kolesterool, kõrge tihedusega lipoproteiinide (HDL) kolesterool ja triglütseriidid. Nende parameetrite tõusu mediaan võrreldes ravieelsete näitajatega oli 144. nädalal E/C/F/TAF-i rühmas suurem kui 150 mg elvitegraviiri / 150 mg kobitsistaadi / 200 mg emtritsitabiini / 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina) (E/C/F/TDF) rühmas ($p < 0,001$ erinevus ravirühmade vahel tühja kõhu üldkolesterooli, direktse LDL- ja HDL-kolesterooli ja triglütseriidide näitajates). Üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli suhte muutuse mediaan (Q1, Q3) võrreldes ravieelsete näitajatega oli 144. nädalal E/C/F/TAF-i rühmas 0,2 (-0,3; 0,7) ja 0,1 (-0,4; 0,6) E/C/F/TDF rühmas ($p = 0,006$ erinevus ravirühmade vahel).

Uuringus viroloogilise supressiooniga patsientidel, kes viidi üle ravilt emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga ravile emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidiga, säilitades ravi kolmanda retroviirusvastase ainega (uuring GS-US-311-1089), täheldati tühja kõhuga mõõdetud lipiidide parameetrite, üldkolesterooli, direktse LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist algtasemega võrreldes emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidi rühmas võrreldes vähese muutusega emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi rühmas (rühmadevaheline erinevus muutustes algtasemega võrreldes $p \leq 0,009$). Tühja kõhuga HDL-kolesterooli ja glükoosi mediaansetes tasemetes ning tühja kõhuga mõõdetud üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli suhtes oli

mõlemas ravirühmas tekkinud 96. nädalaks algtasemega võrreldes vähe muutusi. Ühtki muutust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Uuringus viroloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientidel, kes ravilt abakaviiri/lamivudiiniga viidi üle ravile emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidiga, säilitades ravi kolmanda retroviirusvastase ainega (uuring GS-US-311-1717), täheldati minimaalseid muutusi lipiidiväärtustes.

Metaboolsed näitajad

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

Lapsed

Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust hinnati 48 nädala jooksul avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-0106), kus HIV-1-infektsiooniga, varem ravimata lapsed vanuses 12 kuni < 18 aastat said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. 50 noorukile koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga manustatud emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutusprofiil sarnanes täiskasvanute omaga (vt lõik 5.1).

Muud erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-0112) hinnati 144 nädala jooksul emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust 248-l HIV-1-infektsiooniga patsiendil, kes olid kas varem ravimata (n = 6) või viroloogilise supressiooniga (n = 242) ja kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus arvestatuna Cockcrofti-Gaulti meetodil [eGFR_{CG}]: 30...69 ml/min), kes said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ohutusprofiil sarnanes normaalse neerufunktsiooniga patsientide omaga (vt lõik 5.1).

Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust hinnati 48 nädala jooksul üksiku grupi avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-1825), kus 55 viroloogiliselt supresseeritud HIV-1-ga nakatunud patsienti, kellel oli lõppstaadiumis neeruhaigus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja kes olid kroonilisel hemodialüüsil, said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi koos elvitegraviiri + kobitsistaadiga fikseeritud annustega kombineeritud tabletina saanud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.2).

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-1249) hinnati koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga manustatud emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi (elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid [E/C/F/TAF]) fikseeritud annustes kombineeritud tableti ohutust 72-l HBV-ga nakatunud HIV patsiendil, kes said HIV-ravi kuni 48. nädalani, mil patsiendid viidi teiselt retroviirusvastaselt ravilt (mis sisaldas 69-l patsiendil 72-st tenofoviirdisoproksiilfumaraati [TDF]) üle E/C/F/TAF-i kasutamisele. Nende piiratud andmete põhjal oli emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioon elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina HBV-ga nakatunud HIV patsientidel ohutusprofiililt sarnane ainult HIV-1-infektsiooniga patsientide omaga (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). Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatrix'e üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid, sh eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

Emtritsitabiini saab eemaldada hemodialüüsiga, mis 3-tunnise dialüüsi kestel eemaldab ligikaudu 30% emtritsitabiini annusest kui alustada 1,5 tunni jooksul pärast emtritsitabiini annustamist. Tenofoviiri saab edukalt eemaldada hemodialüüsiga; väljutuskoefitsient on ligikaudu 54%. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks. ATC-kood: J05AR17.

Toimemehhanism

Emtritsitabiin on nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (NRTI) ja 2'-deoksütsütidiini nukleosiidanaloog. Emtritsitabiin fosforüülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt emtritsitabiintrifosfaadiks. Emtritsitabiintrifosfaat inhibeerib HIV replikatsiooni, inkorporeerudes HIV-pöördtranskriptaasi vahendusel viiruse desoksüribonukleiinhappesse (DNA), mille tulemuseks on DNA ahela katkemine. Emtritsitabiinil on toime HIV-1-le, HIV-2-le ja HBV-le.

Tenofoviiralafenamiid on nukleotiidpöördtranskriptaasi inhibiitor (NtRTI) ja tenofoviiri fosfonamidaadi eelravim (2'-deoksüadenosiinmonofosfaadi analoog). Tenofoviiralafenamiid läbib rakke ning on plasma suurenenud stabiilsuse ja katepsiin A hüdrolyüsi vahendatud rakkudevahelise aktiveerumise tõttu tenofoviiri kontsentreerimisel perifeerse vere mononukleaarsetesse rakkudes (PBMC-d) või HIV-i sihtrakkudes, sh lümfotsüütides, ja makrofaagidesse tõhusam kui tenofoviirdisoproksiilfumaraat. Rakusisene tenofoviir fosforüülitakse seejärel farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks – tenofoviirdifosfaadiks. Tenofoviirdifosfaat inhibeerib HIV-replikatsiooni inkorporeerudes HIV-pöördtranskriptaasi vahendusel viiruslikku DNA-sse, mille tulemuseks on DNA-ahela katkemine.

Tenofoviiril on toime HIV-1, HIV-2 ja HBV vastu.

Viirusvastane toime *in vitro*

Emtritsitabiin ning tenofoviiralafenamiid on näidanud sünergilist viirusvastast toimet rakukultuurides. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombineerimisel muude viirusvastaste ravimitega antagonismi ei täheldatud.

Emtritsitabiini viirusvastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, MAGI-CCR5 rakuliinis ja PBMC-des. Emtritsitabiini 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC₅₀) väärtused olid vahemikus 0,0013...0,64 mikrom. Emtritsitabiin näitas rakukultuuris viirusvastast toimet HIV-1 alatüüpidele A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,007...0,075 mikrom) ning tüvespetsiifilist toimet HIV-2-le (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,007...1,5 mikrom).

Tenofoviiralafenamiidi viirusvastast toimet HIV-1 B alatüübi laboratoorsete ja kliiniliste isolaatide suhtes hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, PBMC-des, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja CD4+ T-lümfotsüütides. Tenofoviiralafenamiidi EC₅₀ väärtused olid vahemikus 2,0...14,7 µm Tenofoviiralafenamiid näitas rakukultuuris viirusvastast toimet kõigile HIV-1 rühmadele (M, N ja O), sh alatüübid A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,10...12,0 µm) ning tüvespetsiifilist toimet HIV-2-le (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,91...2,63 µm).

Resistentsus

In vitro

Vähenenud tundlikkust emtritsitabiinile seostatakse M184V/I mutatsioonidega HIV-1-pöördtranskriptaasis.

Tenofoviiralafenamiidile vähenenud tundlikkusega HIV-1 isolaadid ekspresseerivad HIV-1-pöördtranskriptaasis K65R mutatsiooni; lisaks sellele on HIV-1-pöördtranskriptaasis ajutiselt täheldatud K70E mutatsiooni.

Varem ravimata patsiendid

III faasi uuringute GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 koondanalüüsis retroviirusvastase raviga ravimata patsientidest, kes said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi (10 mg) koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, teostati plasma HIV-1 isolaatide genotüpiseerimine kõigil patsientidel, kellel oli HIV-1 RNA-sisaldusega ≥ 400 koopiat/ml ravi kinnitatud viroloogilise ebaõnnestumise hetkel, 144. nädalal või uuringuravimi manustamise varajase katkestamise hetkel. Kuni 144. nädalani täheldati 12 patsiendil 22-st [hinnatavate genotüüpiliste andmetega ravigeelselt ja E/C/F/TAF-ravile mitteallunud isolaatidelt (12 patsienti 866-st, 1,4%)] ühte või enamat primaarset, elvitegraviiri, emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi resistentsusega seotud mutatsiooni võrreldes 12 isolaadiga 20-st ravile mitteallunud isolaadist E/C/F/TDF-rühma kuulunud hinnatavate genotüüpiliste andmetega patsientidel (12 patsienti 867-st, 1,4%). E/C/F/TAF-rühma kuulunud patsientidel tekkisid mutatsioonid M184V/I (n = 11) ja K65R/N (n = 2) pöördtranskriptaasis ning T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ja N155H (n = 2) integraasis. E/C/F/TDF-rühma kuulunud 12 väljakujunenud resistentsusega patsiendi HIV-1 isolaatides tekkisid mutatsioonid M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) ja L210W (n = 1) pöördtranskriptaasis ning E92Q/V (n = 4) ja Q148Q/R (n = 2) ning N115H/S (n = 3) integraasis. Mõlema ravirühma patsientidel, kellel tekkisid enamike HIV-1 isolaatide resistentsuse mutatsioonid elvitegraviirile integraasis, tekkisid resistentsuse mutatsioonid emtritsitabiinile ka pöördtranskriptaasis.

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Kliinilises uuringus HIV viroloogiliselt supresseeritud patsientidega, kellel oli samaaegne krooniline B-hepatiidi infektsioon ja kellele manustati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina (E/C/F/TAF) 48 nädala jooksul (GS-US-292-1249, n = 72), vastasid kaks patsienti resistentsusanalüüsi tingimustele. Neil kahel patsiendil ei leitud HIV-1 ega HBV puhul aminohapete asendusi seoses resistentsusega E/C/F/TAF-i ühegi komponendi suhtes.

Ristresistentsus HIV-1-infektsiooniga, varem ravimata või viroloogilise supressiooniga patsientidel
Emtritsitabiiniresistentsed M184V/I substitutsiooniga viirused on ristresistentsed lamivudiini suhtes, kuid säilib tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes.

K65R ja K70E mutatsioonide tulemusel väheneb tundlikkus abakaviiri, didanosini, lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes, kuid säilib tundlikkus zidovudiini suhtes.

T69S topeltinsertiooni mutatsiooni või Q151M mutatsioonikompleksiga (sh K65R) mitme nukleosiidi suhtes resistentsel HIV-1-l oli vähenenud tundlikkus tenofoviiralafenamiidile.

Kliinilised andmed

Emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi efektiivsus- ja ohutusuuringuid varem ravimata patsientidel ei ole läbi viidud.

Emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi kliiniline efektiivsus tehti kindlaks uuringutes, kus emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi manustati koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga E/C/F/TAF.

Varem ravimata HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuringutes GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 randomiseeriti patsiendid suhtes 1:1 saama kas 200 mg emtritsitabiini ja 10 mg tenofoviiralafenamiidi (n = 866) üks kord ööpäevas või 200 mg emtritsitabiini + 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina) (n = 867) üks kord ööpäevas, mõlemat anti koos 150 mg elvitegraviiri + 150 mg kobitsistaadi fikseeritud annustes kombineeritud tabletiga. Keskmine vanus oli 36 aastat (vahemikus 18...76), 85% olid meessoost, 57% valgenahalised, 25% mustanahalised ja 10% asiaadid. Üheksateist protsenti patsientidest määratleti kui hispaanlased/latiinod. Keskmine uuringueelne HIV-1 RNA-sisaldus vereplasmas oli 4,5 log₁₀ koopiat/ml (vahemik 1,3...7,0) ja 23% oli uuringueelne viiruskoormus > 100 000 koopiat/ml. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 427 rakku/mm³ (vahemik 0...1360) ja 13% oli CD4+ rakkude arv < 200 rakku/mm³.

Võrrelduna E/C/F/TDF-iga, demonstreeris E/C/F/TAF HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutamisel statistilist paremust 144. nädalal. Erinevus oli 4,2% (95% usaldusvahemik: 0,6% kuni 7,8%). Ravitulemuste koondandmed 48. ja 144. nädalal on toodud tabelis 4.

Tabel 4. Uuringutes GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 48. ja 144.^{a,b} nädalal kogutud viroloogiliste tulemusnäitajate koondandmed

	48. nädal		144. nädal	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	92%	90%	84%	80%
Ravirühmade erinevus	2,0% (95% usaldusvahemik: -0,7...4,7%)		4,2% (95% usaldusvahemik: 0,6...7,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^c	4%	4%	5%	4%
48. ja 144. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	4%	6%	11%	16%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^d	1%	2%	1%	3%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^e	2%	4%	9%	11%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	1%	< 1%	1%	1%
Patsientide osakaal (%), kelle HIV-1 RNA oli < 50 koopiat/ml, alarühmade lõikes				
Patsientide, kelle HIV-1 RNA oli < 50 koopiat/ml, osakaal (%) alarühmade lõikes				
Vanus				
< 50 aastat	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 aastat	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sugu				
Mees	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Naine	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rass				
Mustanahaline	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Mitte-mustanahaline	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)

	48. nädal		144. nädal	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Ravieelne viiruskoormus ≤ 100 000 koopiat/ml > 100 000 koopiat/ml	629/670 (94%) 171/196 (87%)	610/672 (91%) 174/195 (89%)	567/670 (85%) 162/196 (83%)	537/672 (80%) 157/195 (81%)
Ravieelne CD4+ rakkude arv < 200 rakku/mm ³ ≥ 200 rakku/mm ³	96/112 (86%) 703/753 (93%)	104/117 (89%) 680/750 (91%)	93/112 (83%) 635/753 (84%)	94/117 (80%) 600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 koopiat/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Ravi erinevus	0,4% (95% usaldusvahemik: -3,0% kuni 3,8%)		5,4% (95% usaldusvahemik: 1,5% kuni 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

E/C/F/TDF = elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilfumaraat

^a 48. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 294...377. päev (kaasa arvatud); 144. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 966...1049. päev (kaasa arvatud).

^b Mõlemas uuringus klassifitseeriti patsiendid ravieelse HIV-1 RNA (≤ 100 000 koopiat/ml, > 100 000 koopiat/ml kuni ≤ 400 000 koopiat/ml või > 400 000 koopiat/ml), CD4+ rakkude arvu (< 50 rakku/μl, 50...199 rakku/μl või ≥ 200 rakku/μl) ja piirkonna (Ameerika Ühendriikides või väljaspool) põhjal.

^c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. või 144. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

^d Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kogu andmete kogumise ajal, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

^e Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

CD4+ rakkude arvu keskmine tõus võrreldes ravieelsete näitajatega oli 48. nädalal E/C/F/TAF-i saanud patsientidel 230 rakku/mm³ ja E/C/F/TDF-i saanud patsientidel 211 rakku/mm³ (p = 0,024) ning 144. nädalal E/C/F/TAF-i saanud patsientidel 326 rakku/mm³ ja E/C/F/TDF-i saanud patsientidel 305 rakku/mm³ (p = 0,06).

Emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi kliiniline efektiivsus varem ravimata patsientidel tehti kindlaks ka uuringus emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidiga (10 mg), mida anti koos fikseeritud annustes darunaviiri (800 mg) ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga (D/C/F/TAF). Uuringus GS-US-299-0102 randomiseeriti patsiendid suhtes 2:1 saama kas fikseeritud annuses D/C/F/TAF-i kombinatsiooni üks kord ööpäevas (n = 103) või darunaviiri ja kobitsistaadi emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati üks kord ööpäevas (n = 50). Patsientide osakaalud, kes saavutasid HIV-1 RNA sisalduse plasmas < 50 koopiat/ml ja < 20 koopiat/ml on toodud tabelis 5.

Tabel 5: Uuringu GS-US-299-0102 viroloogilised tulemusnäitajad 24. ja 48. nädalal^a

	24. nädal		48. nädal	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviir, kobitsistaat ja emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilf umaraat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviir, kobitsistaat ja emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksi ilfumaraat (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	75%	74%	77%	84%
Ra virühmade erinevus	3,3% (95% usaldusvahemik: -11,4...18,1%)		-6,2% (95% usaldusvahemik: -19,9...7,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^b	20%	24%	16%	12%

	24. nädal		48. nädal	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviir, kobitsistaat ja emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiilf umaraat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviir, kobitsistaat ja emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksi ilfumaraat (n = 50)
48. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	5%	2%	8%	4%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või summa tõttu ^c	1%	0	1%	2%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^d	4%	2%	7%	2%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	0	0	0	0
HIV-1 RNA ≥ 20 koopiat/ml	55%	62%	63%	76%
Ravirühmade erinevus	-3,5% (95% usaldusvahemik: -19,8...12,7%)		-10,7% (95% usaldusvahemik: -26,3...4,8%)	

D/C/F/TAF = darunaviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

^a 48. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 294...377. päev (kaasaarvatud).

^b Siia kuuluvad muu hulgas patsiendid, kellel oli 48. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viirase väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

^c Siia kuuluvad muu hulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kogu andmete kogumise ajal, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

^d Siia kuuluvad muu hulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, sum ega tõhususe puudumine või kadumine, vaid nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

Viroloogilise supressiooniga HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuringu GS-US-311-1089 raames toimunud randomiseeritud topeltpimedas uuringus viroloogiliselt supresseeritud HIV-1-infektsiooniga täiskasvanutel (n = 663) hinnati emtritsitabiinilt/tenofoviirdisoproksiilfumaraadilt emtritsitabiinile/tenofoviiralafenamiidile ülemineku efektiivsust ja ohutust kolmanda retroviirusvastase ravimi jätkuval kasutamisel. Patsiendid pidid olema uuringueelse raviskeemiga stabiilselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuud ja enne uuringusse registreerumist oli neil HIV-1 ilma resistentsuse mutatsioonideta emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi suhtes. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 kas uuringueelselt emtritsitabiinile/tenofoviiralafenamiidile üleminekurühma (n = 333) või jääma uuringueelse emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava raviskeemi juurde (n = 330). Patsiendid stratifitseeriti eelneva raviskeemi kolmanda ravimi klassi alusel. Uuringueelselt said 46% patsientidest emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati kombinatsioonis võimendatud PI-ga ja 54% patsientidest emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati kombinatsioonis võimendamata kolmanda ravimiga.

Uuringu GS-US-311-1089 tulemusnäitajad 48 ja 96 nädala jooksul on esitatud tabelis 6.

Tabel 6: Uuringu GS-US-311-1089 viroloogilised tulemusnäitajad 48. nädalal^a ja 96. nädalal^b

	48. nädal		96. nädal	
	Emtritsitabiini/ tenofoviir- alafenamiidi sisaldav raviskeem (n = 333)	Emtritsitabiini/ tenofoviirdisopr oksiilfumaraati sisaldav raviskeem (n = 330)	Emtritsitabiini/ tenofoviir- alafenamiidi sisaldav raviskeem (n = 333)	Emtritsitabiini/ tenofoviirdisopr oksiilfumaraati sisaldav raviskeem (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	94%	93%	89%	89%
Ravirühmade erinevus	1,3% (95% usaldusvahemik: – 2,5...5,1%)		–0,5% (95% usaldusvahemik: –5,3%...4,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^c	< 1%	2%	2%	1%
48. või 96. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	5%	5%	9%	10%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^d	2%	1%	2%	2%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^e	3%	5%	7%	9%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	< 1%	0	0	< 1%
Patsientide osakaal (%), kelle HIV-1 RNA oli eelneva raviskeemi tulemusel < 50 koopiat/ml				
Võimendatud PI-d	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Muud kolmandad ravimid	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = proteaasi inhibiitor

^a 48. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 294...377. päev (kaasaarvatud).

^b 96. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 630...713. päev (kaasaarvatud).

^c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. või 96. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

^d Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kogu andmete kogumise ajal, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

^e Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

Uuringus GS-US-311-1717 randomiseeriti abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemiga vähemalt 6 kuud viroloogiliselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) patsiendid suhtes 1:1 kas emtritsitabiinile/tenofoviiralafenamiidile üleminekurühma koos uuringueelse kolmanda ravimi jätkuva kasutamisega (n = 280) või jääma uuringueelse abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemi juurde (n = 276).

Patsiendid stratifitseeriti eelneva raviskeemi kolmanda ravimi klassi alusel. Uuringueelselt said 30% patsientidest abakaviiri/lamivudiini kombinatsioonis võimendatud proteaasi inhibiitoriga ja 70% patsientidest abakaviiri/lamivudiini kombinatsioonis võimendamata kolmanda ravimiga. 48. nädala viroloogilised tulemusnäitajad olid järgmised. Emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi sisaldava raviskeemiga patsiendid: 89,7% (227 patsienti 253-st); abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemiga patsiendid: 92,7% (230 patsienti 248-st). Üleminek emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi sisaldavale

raviskeemile ei olnud 48. nädalal HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml säilitamise osas halvem, kui jäämine esialgsele abakaviiri/lamivudiini sisaldavale raviskeemile.

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuringu GS-US-292-0112 raames hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust ja ohutust avatud kliinilises uuringus, milles 242 HIV-1-infektsiooni ja kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR_{CG}: 30...69 ml/min) patsienti viidi üle emtritsitabiinile ja tenofoviiralafenamiidile (10 mg), mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsiendid olid viroloogiliselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuud enne üleminekut.

Keskmine vanus oli 58 aastat (vahemikus 24...82), kusjuures 63 patsienti (26%) olid ≥ 65-aastased. Seitsekümmend üheksa protsenti olid meessoost, 63% valgenahalised, 18% mustanahalised ja 14% asiaadid. Kolmteist protsenti patsientidest määratleti kui hispaanlased/latiinod. Uuringueelne eGFR-i mediaan oli 56 ml/min ja 33%-l patsientidest oli eGFR 30...49 ml/min. Uuringueelne keskmine CD4+ rakkude arv oli 664 rakku/mm³ (vahemikus 126...1813).

144. nädalal püsis 83,1%-l patsientidest (197/237) pärast üleminekut emtritsitabiinile ja tenofoviiralafenamiidile, mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml.

Uuringus GS-US-292-1825 hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust ja ohutust, manustades neid koos fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga üksiku grupi avatud kliinilises uuringus, milles osalesid 55 HIV-1-ga nakatunud täiskasvanut, kellel oli lõppstaadiumis neeruhaigus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja kes said kroonilist hemodialüüsi vähemalt 6 kuud, enne kui toimus üleminek emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi manustamisele koos fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsiente supresseeriti viroloogiliselt (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuud enne üleminekut.

Keskmine vanus oli 48 aastat (vahemik 23...64). Seitsekümmend kuus protsenti olid mehed, 82% olid mustanahalised ja 18% heledanahalised. Viisteist protsenti patsientidest identifitseeriti hispaanlaste/latiinodena. Keskmine algne CD4 + rakkude arv oli 545 rakku/mm³ (vahemik 205...1473). 48. nädalal säilis 81,8%-l (45/55 patsienti) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml pärast üleminekut emtritsitabiinile ja tenofoviiralafenamiidile, mida manustati koos fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsientidel, kellel toimus üleminek, ei esinenud kliiniliselt olulisi muutusi tühja kõhu lipiidide laboratoorsetes testides.

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Avatud uuringus GS-US-292-1249 hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust ja ohutust manustamisel koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina (E/C/F/TAF) täiskasvanud patsientidel, kellel oli samaaegne HIV-1 ja kroonilise B-hepatiidi infektsioon. 69 patsienti 72-st sai eelnevalt TDF-i sisaldavat retroviirusvastast ravi. Ravi alustamisel E/C/F/TAF-iga oli 72-l patsiendil olnud HIV supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuu jooksul koos HBV DNA supressiooniga või ilma ja kompenseeritud maksafunktsioon. Keskmine vanus oli 50 aastat (vahemikus 28...67), 92% patsientidest olid meessoost, 69% valgenahalised, 18% mustanahalised ja 10% asiaadid. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 636 rakku/mm³ (vahemikus 263...1498). 86%-l patsientidest (62/72) oli HBV supresseeritud (HBV DNA < 29 RÜ/ml) ja 42% (30/72) olid uuringueelselt HBeAg-positiivsed.

Uuringueelselt HBeAg-positiivsetest patsientidest saavutas 1/30-st (3,3%) 48. nädalaks serokonversiooni anti-HBe-le. Uuringueelselt HBsAg-positiivsetest patsientidest saavutasid 3/70-st (4,3%) 48. nädalaks serokonversiooni anti-HBs-ile.

48. nädalal püsis 92%-l patsientidest (66/72) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml pärast üleminekut ravile emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidiga, mida manustati koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina. CD4+ rakkude arvu keskmine muutus uuringueelsega võrreldes oli 48. nädalaks -2 rakku/mm³. 92%-l patsientidest (66/72 patsienti) oli HBV

DNA < 29 RÜ/ml, kasutades 48. nädalal analüüsi põhimõttel puudumine = ebaõnnestumine. 62-st patsiendist, kellel oli olnud HBV uuringueelselt supresseeritud, püsis 59-l supressioon ja kolme patsiendi andmed puudusid. 10-st patsiendist, kellel ei olnud uuringueelselt olnud HBV supresseeritud (HBV DNA $\geq$ 29 RÜ/ml), tekkis 7-l supressioon, kahel jäi haigus tuvastatuks ja ühe andmed puudusid.

Kliinilised andmed E/C/F/TAF-i kasutamise kohta samaaegse HIV/HBV-infektsiooniga patsientidel, keda ei ole varem ravitud, on piiratud.

Muutused luu mineraalse tiheduse näitajates

Uuringutes varem ravimata patsientidega seostati emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi, mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, luu mineraalse tiheduse (LMT), mõõdetud puusast (keskmine muutus: -0,8% vs. -3,4%, $p < 0,001$) ja lülisamba lumbaalosast (keskmine muutus: -0,9% vs. -3,0%, $p < 0,001$) kahe footoniga röntgenabsorptsiomeetriaga (DXA-analüüs) väiksema vähenemisega pärast 144-nädalast ravi, võrreldes E/C/F/TDF-iga. Eraldi uuringus, milles emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi anti koos darunaviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletiga, seostati samuti LMT-näitajate väikest paranemist (mõõdetud puusast ja lülisamba lumbaalosast DXA-analüüsi abil) 48 ravinädala jooksul võrreldes darunaviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga.

Viroloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientide uuringus täheldati LMT-näitajate paranemist 96 nädala jooksul pärast üleminekut TDF-i sisaldavalt raviskeemilt emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi sisaldavale raviskeemile võrreldes minimaalsete muutustega TDF-i sisaldava raviskeemi jätkamisel; seda mõõdeti puusa (keskmine muutus algtasemega võrreldes 1,9% vs -0,3%, $p < 0,001$) ja lülisamba nimmepiirkonna (keskmine muutus algtasemega võrreldes 2,2% vs -0,2%, $p < 0,001$) DXA-analüüsiga.

Viroloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientide uuringus ei täheldatud LMT-näitajate olulist muutust 48 nädala jooksul pärast abakaviiri/lamivudiini sisaldavalt raviskeemilt emtritsitabiinile/tenofoviiralafenamiidile üleminekul võrreldes abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemi jätkamisel; seda mõõdeti puusaluu (keskmine muutus algtasemega võrreldes 0,3% vs 0,2%, $p = 0,55$) ja lülisamba (keskmine muutus algtasemega võrreldes 0,1% vs < 0,1%, $p = 0,78$) DXA-analüüsiga.

Muutused neerufunktsiooni näitajates

Uuringutes varem ravimata patsientidega seostati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi, mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga 144 nädala jooksul, väiksemat toimet neerufunktsiooni ohutusparameetritele (pärast 144-nädalast ravi mõõdetud eGFR_{CG} ning uriini valgusisalduse ja kreatiniini suhe ning pärast 96-nädalast ravi uriini albumiinisalduse ja kreatiniini suhe), võrreldes E/C/F/TDF-iga. 144 ravinädala jooksul ei katkestanud ükski uuringus osaleja E/C/F/TDF-ravi ravist tingitud neerufunktsiooni kõrvalnähu tõttu võrreldes 12 uuringus osalejaga, kes katkestasid E/C/F/TDF-ravi ($p < 0,001$).

Eraldi uuringus varem ravimata patsientidega seostati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi, mida anti koos fikseeritud annustes darunaviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, väiksema toimega neerufunktsiooni ohutusparameetritele 48 ravinädala jooksul võrreldes darunaviiri ja kobitsistaadiga, mida anti koos emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga (vt ka lõik 4.4).

Viroloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientide uuringus olid tubulaarse proteiinuuria esialgsed näitajad sarnased patsientidel, kes viidi üle emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi sisaldavale raviskeemile, ja patsientidel, kes jäid abakaviiri/lamivudiini sisaldavale raviskeemile. 48. nädalal oli uriini retinooli siduva valgu ja kreatiniini suhte mediaanne muutus 4% emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi rühma patsientidel ja 16% patsientidel, kes jäid abakaviiri/lamivudiini sisaldavale raviskeemile, ning uriini beeta-2 mikroglobuliini ja kreatiniini suhe oli 4% vs 5%.

Lapsed

Uuringu GS-US-292-0106 raames hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat avatud uuringus, kus 50 HIV-1-infektsiooniga, varem ravimata noorukid said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi (10 mg), mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsientide keskmine vanus oli 15 aastat (vahemikus 12...17) ja 56% olid naissoost, 12% olid asiaadid ja 88% olid mustanahalised. Uuringueelne HIV-1 RNA plasmasisalduse mediaan oli 4,7 log₁₀ koopiat/ml, CD4⁺ rakkude arvu mediaan oli 456 rakku/mm³ (vahemikus 95...1110) ja CD4⁺% mediaan 23% (vahemikus 7...45%). Kokku 22% patsientidest oli uuringueelne HIV-1 RNA plasmas > 100 000 koopiat/ml. 48. nädalaks saavutas 92% (46/50) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml, sarnaselt varem ravimata HIV-1-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel läbiviidud uuringutes saadud ravivastustega. 48. nädalal oli keskmine tõus CD4⁺ rakkude arvus võrreldes ravieelsete näitajatega 224 rakku/mm³. 48 nädala jooksul viroloogilise resistentsuse tekkimist E/C/F/TAF-ile ei tuvastatud.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada viidatava ravimiga, mis sisaldab emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi, läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-1-infektsiooni ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub emtritsitabiin kiiresti ja ulatuslikult, maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati 1...2 tundi pärast manustamist. Pärast emtritsitabiini mitme annuse suukaudset manustamist 20 HIV-1-infektsiooniga patsiendile, oli (keskmine ± standardhälve) emtritsitabiini maksimaalne tasakaalukontsentratsioon vereplasmas (C_{max}) $1,8 \pm 0,7$ µg/ml ja süsteemne ekspositsioon 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (AUC) oli $10,0 \pm 3,1$ µg•h/ml. 24 tundi pärast manustamist võrdus keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon vereplasmas HIV-1-vastase aktiivsuse keskmise IC₉₀ väärtusega *in vitro* või oli sellest suurem.

Emtritsitabiini manustamine koos toiduga ei mõjutanud emtritsitabiini süsteemset ekspositsiooni.

Pärast toidu manustamist täheldati tervetel patsientidel maksimaalseid plasmakontsentratsioone ligikaudu 1 tund pärast tenofoviiralafenamiidi manustamist F/TAF-i (25 mg) või E/C/F/TAF-i (10 mg) kujul. Täis kõhuga, pärast 25 mg tenofoviiralafenamiidi üksikannuse manustamist emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi osana, oli keskmine C_{max} ja AUC_{last} (keskmine ± standardhälve) vastavalt $0,21 \pm 0,13$ µg/ml ja $0,25 \pm 0,11$ µg•h/ml. Pärast 10 mg tenofoviiralafenamiidi üksikannuse manustamist E/C/F/TAF-i osana, oli keskmine C_{max} ja AUC_{last} vastavalt $0,21 \pm 0,10$ µg/ml ja $0,25 \pm 0,08$ µg•h/ml.

Võrreldes paastutingimustega vähenes tenofoviiralafenamiidi manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega (~800 kcal, 50% rasva) tenofoviiralafenamiidi C_{max} (15...37%) ja suurenes AUC_{last} (17...77%).

Jaotumine

In vitro oli emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega < 4% ja ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 mikrogrammi/ml. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni hetkel oli keskmine plasma ja vere ravimikontsentratsioonide suhe ~ 1,0 ja keskmine seemnevedeliku ja plasma ravimikontsentratsioonide suhe ~ 4,0.

In vitro on tenofoviiri seondumine inimese plasmavalkudega < 0,7% ja ei sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,01...25 mikrogrammi/ml. Kliiniliste uuringute käigus kogutud proovides oli tenofoviiralafenamiidi *ex vivo* seondumine inimese plasmavalkudega ligikaudu 80%.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud on näidanud, et emtritsitabiin ei inhibeeri inimese CYP ensüüme. Pärast [¹⁴C]-emtritsitabiini manustamist väljus kogu emtritsitabiini annus uriiniga (~ 86%) ja väljaheidetega (~ 14%). Kolmteist protsenti annusest väljus uriiniga kolme oletatava metaboliidina. 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). Teisi metaboliite ei tuvastatud.

Inimestel on tenofoviiralafenamiidi peamine eritumistee metabolism; selle vahendusel eritub > 80% suukaudsest annusest. *In vitro* uuringutes on selgunud, et tenofoviiralafenamiid metaboliseerub PBMC-des (sh lümfotsüüdid ja muud HIV sihtrakud) ja makrofaagides katepsiin A vahendusel ning hepatotsüütides karboksülesteras-1 vahendusel tenofoviiriks (peamine metaboliit). *In vivo*, tenofoviiralafenamiid hüdrolyüsitakse rakkudesiseselt tenofoviiriks (peamine metaboliit), mis fosforüülitakse seejärel aktiivseks metaboliidiks – tenofoviirdifosfaadiks. Inimestel läbi viidud kliinilistes uuringutes oli pärast 10 mg tenofoviiralafenamiidi suukaudset manustamist (koos emtritsitabiini ja elvitegraviiri ja kobitsistaadiga) tenofoviirdifosfaadi kontsentratsioon PBMC-des > 4 korda kõrgem ja tenofoviiri kontsentratsioon plasmas > 90% madalam kui E/C/F/TDF osana 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina) suukaudsel manustamisel (koos emtritsitabiini ja elvitegraviiri ja kobitsistaadiga).

In vitro, tenofoviiralafenamiid ei metaboliseeru CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 vahendusel. Tenofoviiralafenamiid metaboliseerub minimaalselt CP3A4 vahendusel. Manustamine koos mõõduka tugevusega CYP3A proovindutseerija efaviirensiga ei mõjutanud oluliselt tenofoviiralafenamiidi kontsentratsiooni. Pärast tenofoviiralafenamiidi manustamist ilmnes plasma [¹⁴C]-radioaktiivsuse ajast sõltuv profiil tenofoviiralafenamiidi kui kõige arvukama liigiga esimese mõne tunni jooksul ja kusihaigega kogu ülejäänud ajal.

Eritumine

Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures umbes 86% annusest eritub uriini ja umbes 14% roojaga. 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.

Intaktse tenofoviiralafenamiidi eritumine neerude kaudu on vähemtähtis metaboolne rada; < 1% annusest eritub uriiniga. Tenofoviiralafenamiid eritub peamiselt pärast tenofoviiriks metaboliseerumist. Tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri plasma poolväärtusaja mediaan on vastavalt 0,51 ja 32,37 tundi. Tenofoviir eritub renaalselt nii glomerulaarfiltratsiooni kui ka aktiivse tubulaarse sekretsiooni vahendusel.

Farmakokineetika erirühmadel

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

Emtritsitabiini ega tenofoviiralafenamiidi farmakokineetika ei ole täheldatud vanusest, soost ega etnilisest kuuluvusest tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Lapsed

Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi (manustatuna koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga) kontsentratsioonid 24 noorukil vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes said uuringus GS-US-292-0106 emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi, mida manustati koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga, sarnanesid varem ravimata täiskasvanute kontsentratsioonidele (tabel 7).

Tabel 7. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi farmakokineetika retroviirusvastase raviga varem ravimata noorukitel ja täiskasvanutel

	Noorukid			Täiskasvanud		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidfumaraat

FTC = emtritsitabiin; TAF = tenofoviiralafenamiidfumaraat; TFV = tenofoviir

N/A = ei ole kohaldatav

Andmed on väljendatud keskmistena (% CV).

^a n = 24 noorukit (GS-US-292-0106); n = 19 täiskasvanut (GS-US-292-0102)

^b n = 23 noorukit (GS-US-292-0106, rühma farmakokineetiline analüüs)

^c n = 539 (TAF) või 841 (TFV) täiskasvanut (GS-US-292-0111 ja GS-US-292-0104, rühma farmakokineetiline analüüs)

Neerufunktsiooni kahjustus

Tervete patsientide ja raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline CrCl $\geq$ 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min) patsientide võrdlusel tenofoviiralafenamiidi 1. faasi uuringus ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi ei tenofoviiralafenamiidi ega tenofoviiri farmakokineetikas. Eraldi ainult emtritsitabiini 1. faasi uuringus oli raske neerukahjustusega (hinnanguline CrCl $<$ 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) patsientidel keskmine süsteemne emtritsitabiini ekspositsioon suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust raske neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline CrCl $\geq$ 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min) ei ole tõestatud.

Emtritsitabiini ja tenofoviiri ekspositsioonid 12 lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline CrCl $<$ 15 ml/min) ja kroonilisel hemodialüüsil olevatel patsientidel, kes said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga (E/C/F/TAF) uuringus GS-US-292-1825, olid oluliselt kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi koos elvitegraviiri + kobitsistaadiga fikseeritud annustega kombineeritud tabletina saanud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 4.8).

Emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi kasutamise kohta lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline CrCl $<$ 15 ml/min) patsientidel, kes ei saa kroonilist hemodialüüsi, ei ole farmakokineetilisi andmeid. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust nende patsientide puhul ei ole tõestatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Emtritsitabiini farmakokineetikat maksafunktsiooni kahjustustega patsientidel ei ole uuritud, kuid kuna emtritsitabiini maksaensüümide poolt oluliselt ei metaboliseerita, on maksafunktsiooni kahjustuse mõju arvatavalt piiratud.

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi või selle metaboliidi tenofoviiri farmakokineetika kliiniliselt olulisi muutusi. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri kontsentratsioonid vereplasmas kokku väiksemad kui normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel. Valkudega seonduvuse suhtes korrigeerituna on seondumata (vaba) tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioonid raske maksakahjustuse ja normaalse maksafunktsiooni korral sarnased.

Samaaegne B- või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Samaaegse HBV- või HCV-ga patsientidel ei ole emtritsitabiini ega tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikat põhjalikult uuritud

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Emtritsitabiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Hiirtel ja rottidel on emtritsitabiini kasutamisel täheldatud vähest kartsinogeenset potentsiaali.

Tenofoviiralafenamiidi mittekliinilistes uuringutes rottide ja koertega selgus, et toksilisuse peamised sihtorganid olid luud ja neerud. Luutoksilisust täheldati LMT vähenemisena rottidel ja koertel tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vähemalt neli korda suuremad kui eeldatavad emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi manustamisjärgsed kontsentratsioonid. Koertel ilmnis silmas minimaalne histiotsüütide infiltratsioon tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vastavalt ligikaudu 4 ja 17 korda suuremad kui eeldatavad emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi manustamisjärgsed kontsentratsioonid.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi mutageensust ega klastogeensust.

Kuna rottidel ja hiirtel on tenofoviiri kontsentratsioon pärast tenofoviiralafenamiidi kasutamist madalam kui tenofoviirdisoproksiilfumaraadi kasutamisel, viidi kartsinogeensuse uuringud ja peri-postnataalse toksilisuse uuring läbi ainult tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga. Kartsinogeensuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse konventsionaalsed uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsioonitoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas emasloomale toksilisust põhjustavates annustes tenofoviirdisoproksiilfumaraat peri-postnataalse toksilisuse uuringus järglaste elulemusindeksit ja kaalu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Talk

Must raudoksiid (E172)

200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blistrid
21 kuud

HDPE pudel
2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blistrid
Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

HDPE pudel
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on valge läbipaistmatu polüpropüleenist (PP) lastekindel korkja kuivatusaine (desikant), sisaldab 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blister (OPA/Al/PE/desikant/HDPE-Al/PE), mis sisaldab 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Perforeeritud üksikannuseline blister (OPA/Al/PE/desikant/HDPE-Al/PE), mis sisaldab 30 × 1 või 90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on valge läbipaistmatu polüpropüleenist (PP) lastekindel korkja kuivatusaine (desikant), sisaldab 30 või 90 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006
EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

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 vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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 ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete 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.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidmonofumaraati, mis vastab 10 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidmonofumaraati, mis vastab 10 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidmonofumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg

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
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viartis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üksikannuseline blister: Suukaudne.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidmonofumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidmonofumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid (*emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum*)

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

1. Mis ravim on Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ja milleks seda kasutatakse

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sisaldab kahte toimeainet:

- **emtritsitabiin**, teatud tüüpi retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NRTI);
- **tenofoviiralafenamiid**, teatud tüüpi retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NtRTI).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris blokeerib viiruse paljunemiseks vajaliku pöördtranskriptaasi ensüümi toimet. Seega, Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris vähendab HIV-i kogust teie organismis.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris kombinatsioonis muude ravimitega on ette nähtud **inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks** täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kes kaaluvad vähemalt 35 kg.

2. Mida on vaja teada enne Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmist

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't ei tohi võtta

- **kui olete emtritsitabiini, tenofoviiralafenamiidi** või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud selle infolehe lõigus 6) suhtes allergiline;

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Te peate Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmise ajal jääma arsti järelevalve alla.

See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

Enne Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **kui teil on maksahaigus või olete põdenud maksahaigust, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviirusvastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate

maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb infektsioosne B-hepatiit, valib teie arst teile parima raviskeemi.

- **kui teil esineb infektsioosne B-hepatiit**, võivad maksaprobleemid ägeneda pärast Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmise lõpetamist. Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmist arstiga nõu pidamata, vt lõik 3, *Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmist*.
- Juhul kui teil esineval viirusel on teatud resistentsusmutatsioon, ei pruugi arst teile Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't määrata, sest Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ei pruugi tõhusalt vähendada HIV-i kogust teie kehas.
- **kui teil on olnud neeruhaigus või kui uuringud on näidanud probleeme neerudega**. Teie arst võib määrata ravi alustamisel ja ravi ajal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'ega vereanalüüse, et jälgida teie neerude tööd.

Kui te võtate Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't

Kui te hakkate Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't võtma, olge tähelepanelik:

- mis tahes **põletiku või nakkuse nähtude**;
- **liigesevalu, liigesejäikuse või luuprobleemide** suhtes.

→ **Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, teatage sellest otsekohe oma arstile.** Lisateavet vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e pikaajalisel kasutamisel võib teil esineda probleeme neerudega (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kes on 11-aastased või nooremad või kehakaal on alla 35 kg. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e kasutamist 11-aastastel ja noorematel lastel ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega. See võib muuta Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e või teiste ravimite sisaldust teie veres. See võib peatada teie ravimite asjakohase toimimise või muuta mis tahes kõrvaltoimeid tugevamaks. Mõnedel juhtudel võib arstil tekkida vajadus kohandada teie ravimi annust või kontrollida ravimi sisaldust veres.

Ravimid, mida kasutatakse infektsioosse B-hepatiidi raviks:

Te ei tohi võtta Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't koos ravimitega, mis sisaldavad:

- **tenofoviiralafenamiidi,**
- **tenofoviirdisoproksiili,**
- **lamivudiini,**
- **adefoviirdipivoksiili.**

→ **Teatage oma arstile**, kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest.

Muud tüüpi ravimid:

Pidage nõu oma arstiga, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **antibiootikumid**, kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks, nt:
 - rifabutiini, rifampitsiini ja rifapentiini;
- **viirusvastased ravimid, HIV raviks:**
 - emtritsitabiin ja tipranaviir;
- **krambivastased ravimid**, epilepsia raviks, nt:
 - karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin;
- **taimsed preparaadid**, depressiooni ja ärevuse raviks, mis sisaldavad:
 - naistepuna (*Hypericum perforatum*).

→ **Teatage oma arstile, kui te võtate neid või ükskõik milliseid teisi ravimeid.** Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

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.
- Öelge kohe oma arstile, kui rasestute, ning küsige antiretroviirusravi võimaliku kasu ja riskide kohta endale ja oma lapsele.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

Ärge imetage last ravi ajal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'ega, sest üks selles ravimis sisalduv toimeaine eritub rinnapiima.

HIV-positiivsetel naistel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmisel uimasus, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või mehhanisme.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't võtta

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

Soovitatav annus on

Täiskasvanud: üks tablett ööpäevas koos toiduga või ilma.

Noorukid vanuses 12 aastat ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 35 kg: üks tablett ööpäevas koos toiduga või ilma.

Kibeda maitse tõttu on soovitatav tabletti mitte närida ega purustada.

Kui teil on raskusi tableti tervelt alla neelamisega, võite selle pooleks teha. Võtke mõlemad tabletipooled järjest, et saada täisannus. Ärge säilitage poolikut tabletti.

Võtke alati arsti poolt soovitatud annus. Nii saate olla kindel, et ravimi toime on täielik ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui saate dialüüsi, võtke Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e ööpäevane annus pärast dialüüsi lõppu.

Kui te võtate Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't rohkem kui on soovitatud annus, võib suureneda ravimi kõrvaltoimete tekkimise risk (vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge nõustamiseks lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil võimalik näidata, mida te võtsite.

Kui te unustate Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't võtta

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e annust võtmata.

Kui teil jääb annus vahele:

- **kui te märkate seda kuni 18 tunni jooksul** Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e tavapärase võtmise ajast, peate võtma ühe tableti niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal;
- **kui te märkate seda pärast 18 või enama tunni möödumist** Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e tavapärase võtmise ajast, ärge võtke vahelejäänud annust. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui oksendate vähem kui 1 tunni jooksul pärast Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmist, võtke veel üks tablett.

Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmist

Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmise lõpetamine võib tõsiselt kahjustada teie tulevase ravi toimet. Kui Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e võtmine on mis tahes põhjusel lõpetatud, pidage nõu oma arstiga enne, kui taas alustate Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e tablettide võtmist.

Kui teie Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e varud hakkavad lõppema, muretsege lisa arsti või apteekri käest. See on väga oluline, sest viiruse levik võib kiireneda isegi siis, kui ravimi võtmine peatub mõneks päevaks. Haiguse edasine ravimine võib muutuda raskemaks.

Kui teil on nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit, on eriti oluline mitte lõpetada Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'ega ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnedel kaugemalearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel võib ravi lõpetamine põhjustada hepatiidi ägenemist, mis võib olla eluohtlik.

→ **Teatage oma arstile otsekohe** uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te 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 rasked kõrvaltoimed, millest teavitage kohe oma arsti.

- **Mis tahes põletiku või nakkuse nähud.** Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) ja varasemate oportunistlike infektsioonidega (nõrga immuunsüsteemiga inimestel esinevad infektsioonid) patsientidel võivad eelmistest nakkustest pärinevad põletikumärgid ja sümptomid ilmned lühikest aega pärast retroviirusvastase ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid tulenevad organismi immuunvastuse paranemisest, mis võimaldab organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid eksisteerida nähtavate sümptomiteta.
- Pärast HIV-infektsiooni ravimite tarvitamise alustamist võivad tekkida **autoimmuunhaigused** (immuunsüsteem ründab keha terveid kudesid). Autoimmuunhaigused võivad ilmned mitmeid kuid pärast ravi alustamist. Olge tähelepanelik mis tahes nakkusesümptomite või muude sümptomite osas nagu:
 - lihasnõrkus,
 - nõrkus, mis algab kätest ja jalgadest ning liigub kehatüve suunas,
 - südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus.

→ Kui te märkate endal neid ülal kirjeldatud kõrvaltoimeid, pöörduge kohe oma arsti poole.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida rohkem kui 1-l 10 inimesest)

- iiveldus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1-l 10 inimesest)

- ebaharilikud unenäod;
- peavalu;
- pearinglus;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- soolegaasid (*puhitus*);
- lööve;
- väsimus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1-l 100 inimesest)

- vähenenud vere punaliblede arv (*aneemia*);
- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena (*düspepsia*);
- näo, huulte, keele või kõri paistetus (*angioödeem*);
- sügelus (*pruritus*);
- nõgestõbi (*urtikaaria*);
- liigesevalu (*artralgia*).

→ Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, pidage nõu oma arstiga.

Teised HIV-raviga kaasneda võivad kõrvaltoimed

Järgmiste kõrvaltoimete sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- **Luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravimit, nt Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't saavatel patsientidel võib välja kujuneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse puudulikkus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla seda tüüpi ravimi pikaajaline võtmine, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, väga nõrk immuunsüsteem ja ülekaal. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus;
 - tuikamine ja valu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas);
 - liikumisraskus.

→ **Kui te märkate ükskõik millist neist sümptomitest, pöörduge oma arsti poole.**

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kõrvaltoimetest 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 alafenamide Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja pudelil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Blistrid: hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Pudelid: see ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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 alafenamide Viatris sisaldab

Toimeained on emtritsitabiin ja tenofoviiralafenamiid. Üks Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidmonofumaraati, mis vastab 10 mg tenofoviiralafenamiidile, või 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidmonofumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

Teised koostisosad on

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikate

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol; titaandioksiid (E171); must raudoksiid (E172) (ainult 200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid), makrogool, talk, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132) (ainult 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid).

Kuidas Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e 200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on hallid ristkülikukujulised kaldservaga kaksikkumerad (ligikaudu 15 mm × 7 mm) õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „ET 1“ ja teisel küljel „V“.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris'e 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on hallid ristkülikukujulised kaldservaga kaksikkumerad (ligikaudu 15 mm × 7 mm) õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „ET 2“ ja teisel küljel „V“.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris't tarnitakse pudelites, millest igas on 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti (sisaldab silikageeli desikanti, mis tuleb jätta pudelisse tablettide kaitsmiseks). Desikant (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga või 90 õhukese polümeerikattega tabletiga. 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka välispakendites, mis sisaldavad blistreid, milles on 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti, ja perforeeritud üksikannuselistes blistrites, mis sisaldavad 30 × 1 või 90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja:

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

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

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri 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

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud <{kuu AAAA}>.

Muud teabeallikad

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