

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (mis vastab 291,5 mg tenofoviirdisoproksiilfosfaadile ehk 136 mg tenofoviirile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Sinised ovaalsed kaksikkumerad ilma poolitusjooneta õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega ligikaudu 19,35 mm x 9,75 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsiooni ravi

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

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

Kokkupuute-eelne profülaktika

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

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

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

Kui näidustatud on Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ühe koostisosaga ravimise lõpetamine või annuse korrigeerimine, siis on HIV-1 infektsiooni raviks saadaval emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil eraldi preparaatidena. Palun tutvuge nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

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

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

Eripopulatsioonid

Eakad

Annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

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

Neerukahjustusega täiskasvanud

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't võib kasutada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on < 80 ml/min ainult juhul, kui võimalik kasu on suurem võimalikest ohtudest. Vt tabel 1.

Tabel 1. Annustamissoovitused neerukahjustusega täiskasvanutele

	HIV-1 infektsiooni ravi	Kokkupuute-eelne profülaktika
Kerge neerukahjustus (CrCl 50...80 ml/min)	Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmed toetavad manustamist üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).	Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmed toetavad ilma HIV-1 infektsioonita patsientidel, kelle CrCl on 60...80 ml/min, manustamist üks kord ööpäevas. Ei soovitata kasutada ilma HIV-1 infektsioonita isikutel, kelle CrCl < 60 ml/min, kuna ravimit ei ole selles populatsioonis uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).
Mõõdukas neerukahjustus (CrCl 30...49 ml/min)	Soovitatav on manustada iga 48 tunni järel, lähtudes emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse farmakokineetiliste andmete modelleerimisest HIV-ga mittenakatunud isikutel, kellel esines erineva raskusastmega neerukahjustus (vt lõik 4.4).	Ei soovitata selles populatsioonis kasutada.
Raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) ja hemodialüüsi saavad patsiendid	Ei soovitata kasutada, sest sobiv annuse vähendamine ei ole saavutatav kombineeritud tabletiga.	Ei soovitata selles populatsioonis kasutada.

Neerukahjustusega lapsed

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

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tablette on soovitatav manustada koos toiduga. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva õhukese polümeerikattega tableti võib lahustada ligikaudu 100 ml vees, apelsini- või viinamarjamahlas ja kohe ära juua.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

HIV-1 mutatsioonidega patsiendid

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

HIV-1 infektsiooni üldine ennetusstrateegia

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ei ole HIV-1 viirusega nakatumise ennetamisel alati tõhus. Kaitse tekkimise algus pärast Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ravi alustamist ei ole teada.

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

Resistentsuse tekkimise oht tuvastamata HIV-1 infektsiooni korral

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't tohib kasutada ainult HIV-1 infektsiooniga nakatumise riski vähendamiseks isikutel, kes on saanud kinnituse HIV-negatiivse seisundi kohta (vt lõik 4.3). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't kokkupuute-eelseks profülaktikaks kasutataval isikul tuleb kombineeritud antigeeni-antikeha testiga sageli (nt iga 3 kuu järel) kinnitada, et nad on HIV-negatiivsed.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva üksi HIV-1 täieliku raviskeemina ei toimi ja tuvastamata HIV-1 infektsiooniga isikutel, kes on võtnud ainult emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili, on tekkinud HIV-1 resistentsusega seotud mutatsioonid.

Kui on ilmnunud ägeda viirusinfektsiooniga kooskõlas olevad kliinilised sümptomid ja kahtlustatakse hiljutist (< 1 kuu) kokkupuudet HIV-1-ga, tuleb Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamine edasi lükata vähemalt üheks kuuks ja enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutama hakkamist kokkupuute-eelseks profülaktikaks tuleb HIV-1 staatus uuesti kinnitada.

Ravijärgimuse olulisus

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili efektiivsus HIV-1-ga nakatumise riski vähendamisel on tugevas korrelatsioonis ravijärgimusega, mida näitab mõõdetav ravimisisaldus veres (vt lõik 5.1). Ilma HIV-1 infektsioonita isikuid tuleb sagedaste ajavahemike järel nõustada Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva igapäevase annustamisgraafiku range järgimise osas.

B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsiendid

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

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

Samaaegse B- või C-hepatiidi viiruse vastase ravi korral tutvuge palun ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega. Vt ka lõiku „Kasutamine koos ledipasviiri ja sofosbuviriiga või sofosbuviri ja velpatasviiriga“ allpool.

Tenofoviirdisoproksiil on näidustatud HBV-infektsiooni raviks ja farmakodünaamilistes uuringutes on tõendatud emtritsitabiini HBV-vastane toime, kuid emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ohutust ja efektiivsust ei ole kroonilise HBV-infektsiooniga patsientidel eraldi uuritud.

HBV-nakkusega patsientidel võib Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-ravi katkestamine olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. HBV-nakkusega patsiente, kellel ravi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga katkestatakse, tuleb hoolikalt jälgida nii sümptomaatika kui ka laboratoorsete analüüsides põhjal vähemalt mõned kuud pärast ravi katkestamist. Vajadusel võib olla õigustatud B-hepatiidi ravi uuesti alustamine. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole soovitatav ravi katkestada, sest hepatiidi ravijärgne ägenemine võib põhjustada maksa dekompensatsiooni.

Maksahaigused

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ohutust ja efektiivsust olulise maksakahjustusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Tenofoviiri farmakokineetikat on maksakahjustusega patsientidel uuritud ja annust ei ole vaja korrigeerida. Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud emtritsitabiini farmakokineetikat. Toetudes faktidele, et emtritsitabiin metaboliseerub maksas minimaalselt ja eritub neerude kaudu, on ebatõenäoline, et maksakahjustusega patsiendid vajaksid Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva annuse korrigeerimist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

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

Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

Toime neerudele

Emtritsitabiin ja tenofovir erituvad põhiliselt neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni kombinatsiooni teel. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisel on täheldatud neerupuudulikkust, neerukahjustusi, suurenenud kreatiniinisaldust, hüpofosfateemiat ja proksimaalset tubulopaatiat (s.h Fanconi sündroomi) (vt lõik 4.8).

Neerufunktsiooni jälgimine

Enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga HIV-1 infektsiooni ravi või kokkupuute-eelse profülaktika alustamist on soovitatav kõikidel patsientidel arvutada kreatiniini kliirens.

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

Neeruhaiguse riskiga isikutel tuleb jälgida neerufunktsiooni sagedamini. Vt ka lõiku „Samaaegne manustamine teiste ravimitega“ allpool.

Neerukahjustuse käsitlus HIV-1 infektsiooniga patsientidel

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on $< 1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) või kreatiniini kliirens langeb < 50 ml/min ükskõik millisel Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't saaval patsiendil, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, „Proksimaalne tubulopaatia“). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on langenud < 50 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus langenud $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemise korral, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ohutust neerudele neerukahjustusega HIV-1 infektsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens < 80 ml/min) on uuritud väga vähe. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on $30\ldots 49$ ml/min, on soovitatav kohandada manustamisintervalli (vt lõik 4.2). Piiratud andmed kliinilisest uuringust on näidanud, et manustamisintervalli pikendamine ei ole optimaalne ning võib suurendada toksilisust ja muuta ravivastuse ebapiisavaks. Väikeses kliinilises uuringus ilmnes ka, et alarühmas, kuhu kuulusid patsiendid kreatiniini kliirensiga $50\ldots 60$ ml/min ning kellele manustati tenofoviirdisoproksiili koos emtritsitabiiniga iga 24 tunni järel, oli tenofoviiri kontsentratsioon $2\ldots 4$ korda suurem ja neerufunktsioon halvenes (vt lõik 5.2). Kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ravitakse patsiente, kelle kreatiniini kliirens on < 60 ml/min, tuleb seetõttu kasu ja riski suhet hoolikalt hinnata ja neerufunktsiooni hoolega jälgida. Lisaks tuleb hoolega jälgida kliinilist ravivastust nendel patsientidel, kellele manustatakse Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't pikendatud manustamisintervalliga. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja hemodialüüsi vajavatel patsientidel, sest sobiv annuse vähendamine ei ole saavutatav kombineeritud tabletiga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni käsitlus kokkupuute-eelse profülaktika ajal

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

Toime luudele

Luukahjustused, nagu osteomalaatsia, mis võivad väljenduda püsiva või tugevneva luuvaluna ning mille tõttu võivad aeg-ajalt tekkida ka luumurrud, võivad olla seotud tenofoviirdisoproksiilist põhjustatud neerude proksimaalse tubulopaatiaga (vt lõik 4.8).

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

HIV-1 infektsiooni ravi

Kuni 144 nädalat kestnud kontrollrühmaga läbi viidud randomiseeritud kliinilistes uuringutes HIV- või HBV-infektsiooniga patsientidel on tenofoviirdisoproksiili kasutamisel täheldatud luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist. Pärast ravi lõpetamist need LMT vähenemised üldjuhul paranesisid.

Teistes uuringutes (prospektiivsed ja läbilõikeuuringud) täheldati kõige märkimisväärsemat LMT vähenemist patsientidel, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas

võimendatud proteaasi inhibiitorit. Arvestades tenofoviirdisoproksiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisoproksiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb osteoporoosiga patsientidel või patsientidel, kellel on esinenud luumurde, kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Kokkupuute-eelne profülaktika

Kliinilistes uuringutes HIV-1-ga mittenakatunud isikutel täheldati LMT vähest vähenemist. 498 mehega läbiviidud uuringus oli Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't profülaktikaks saavatel meestel (n = 247) võrreldes platseebot saavate meestega (n = 251) 24. nädalaks puusaluu, lüüslamba, reieluukaela ja pöörli LMT keskmine muutus algväärtusest vahemikus -0,4% kuni -1,0%.

Toime neerudele ja luudele lastel

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

Soovitav on läheneda multidistsiplinaarselt, et hinnata Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva HIV-1 infektsiooni raviks või kokkupuute-eelseks profülaktikaks kasutamise riski/kasu suhet, otsustada asjakohase raviaegse jälgimise üle (k.a otsuse tegemine ravi katkestamise kohta) ning kaaluda toidulisandite kasutamise vajadust igal üksikjuhul eraldi.

Kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't kasutatakse kokkupuute-eelseks profülaktikaks, tuleb isiku igal viisiidil uuesti hinnata, kas HIV-1-ga nakatumise suur risk endiselt püsib. HIV-1-ga nakatumise riski suurust tuleb kaaluda, arvestades Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva pikaajalise kasutamisega seotud võimalikku toimet neerudele ja luudele.

Toime neerudele

Kliinilises uuringus GS-US-104-0352 kirjeldati HIV-1 infektsiooniga lastel vanuses 2 kuni < 12 aastat neerude proksimaalsele tubulopaatiale iseloomulikke kõrvaltoimeid neerudele (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens ja seerumi fosfaadisisaldus) peab hindama enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga HIV-1 infektsiooni ravi või kokkupuute-eelse profülaktika alustamist ja jälgima kasutamise ajal sarnaselt täiskasvanutega (vt eespool).

Neerukahjustuse käsitlus

Kui tenofoviirdisoproksiili/emtritsitabiiniga ravitaval lapsel on seerumi fosfaadisisaldus tõendatult < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, k.a määrata vere glükoosisisaldus, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, „Proksimaalne tubulopaatia“). Neerufunktsiooni kõrvalekallete kahtluse või diagnoosimise korral peab konsulteerima nefroloogiga, et kaaluda Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamise katkestamist. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamise katkestamist tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva halvenemise korral, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Koosmanustamine ja nefrotoksilise toime risk

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

Neerukahjustus

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamine neerukahjustusega alla 18-aastastel isikutel ei ole soovitatav (vt lõik 4.2).

Neerukahjustusega lastel ei tohi alustada ravi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ja lastel, kellel tekib ravi ajal neerukahjustus, tuleb ravi lõpetada.

Toime luudele

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada luu mineraalse tiheduse vähenemist. Tenofoviirdisoproksiiliga seotud luu mineraalse tiheduse muutuste pikaajaline mõju luutervisele ja luumurdude riskile tulevikus on ebaselge (vt lõik 5.1).

Kui lapsel on Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamise ajal tuvastatud või kahtlustatakse luukahjustusi, tuleb konsulteerida endokrinoloogiga ja/või nefroloogiga.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidsete ja nukleotiidsete analoogide toime mitokondriaalsele talitlusele võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsim on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidsete 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, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidsete ja nukleotiidsete 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 vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

Oportunistlikud infektsioonid

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

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse

esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviiruste vastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõrvalekalded.

Samaaegne manustamine teiste ravimitega

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud nefrotoksilisi ravimeid (vt lõik 4.5). Kui samaaegne kasutamine koos nefrotoksiliste toimeainetega ei ole vältitav, siis tuleb iga nädal jälgida neerufunktsiooni.

Tenofoviirdisoproksiiliga ravitaval neerukahjustuse riskiteguritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't manustatakse koos MSPVA-dega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

Neerukahjustuse suuremast riskist on teatatud HIV-infektsiooniga patsientidel, kes saavad tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonis ritonaviiriga või kobitsistaadiga võimendatud proteaasi inhibiitoriga. Nendel patsientidel tuleb neerufunktsiooni tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.5). Neerufunktsiooniga seotud riskifaktorite ja HIV-infektsiooniga patsientidel tuleb hoolikalt hinnata tenofoviirdisoproksiili manustamist koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

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

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

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

Tenofoviirdisoproksiili ohutus manustamisel koos ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole kindlaks tehtud. Arvesse tuleb võtta samaaegse manustamise võimalikku riski ja kasu suhet, eriti kõrgenenud neerukahjustuse riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad samaaegset ravi ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ning tenofoviirdisoproksiiliga ja HIV-i proteaasi võimendatud inhibiitoriga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Tenofoviirdisoproksiili ja didanosini samaaegne manustamine

Samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kolmekomponentne nukleosiidravi

On kirjeldatud kõrget viroloogilise ebaõnnestumise määra ning resistentsuse ilmnemist, mõlemat varajases staadiumis, kui tenofoviirdisoproksiili kombineeriti ühekordse ööpäevase annusena nii lamivudiini ja abakaviiri kui ka lamivudiini ja didanosiniga. Esineb lähedane strukturealne sarnasus lamivudiini ja emtritsitabiini vahel ning nende kahe toimeaine farmakokineetika ja farmakodünaamika vaheline sarnasus. Seetõttu võivad esineda samasugused probleemid, kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't manustatakse koos kolmanda nukleosiidi analoogiga.

Eakad

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel inimestel. Vanematel kui 65-aastastel inimestel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik vanematele inimestele Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva manustamisel.

Abiained

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sisaldab emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili, mistõttu võivad Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamisel ilmned koostoimed, mida on täheldatud nimetatud toimeainete eraldi manustamisel. Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Emtritsitabiini ja tenofoviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetikat ei mõjustanud emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili koos või kummagi ravimi eraldi manustamine. Farmakokineetiliste koostoimete uuringutes *in vitro* ja kliinilistes katsetes on näidatud, et võimalus CYP450 vahendatud koostoimeteks emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ning teiste ravimite vahel on väike.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

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

Didanosiin

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ja didanosiooni samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 2).

Neerude kaudu erituvad ravimid

Emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad eelkõige neerude kaudu, mistõttu võib Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva samaaegne kasutamine neerufunktsiooni halvendavate ravimitega või aktiivse tubulaarsekretsiooni teel eritavate konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir) suurendada emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt kasutatavate ravimite kontsentratsiooni seerumis.

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

Muud koostoimed

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

Tabel 2. Koostoimed Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ja selle eraldi toimeaine(te) ning teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusvastased ravimid		
Proteaasi inhibiitorid		
Atazanaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanaviir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 kuni ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 kuni ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 kuni ↑ 10) Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Atazanaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Darunaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Lopinaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 kuni ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 kuni ↑ 66)	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Lopinaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
NRTId		
Didanosiin/ tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiini koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiini süsteemne kontsentratsioon 40...60%.	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ja didanosiini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Didanosiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Didanosiini suurem süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiini koosmanustamist annuses 400 mg ööpäevas on seostatud CD4-rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiini hulka. Vähendatud didanosiini annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmes testitud kombinatsioonis.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max} , C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiil	Lamivudiin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% kuni ↑ 15) C_{max}: ↓ 24% (↓ 44 kuni ↓ 12) C_{min}: NC Tenofoviir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 kuni ↑ 8) C_{max}: ↑ 102% (↓ 96 kuni ↑ 108) C_{min}: NC	Lamivudiini ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi koos manustada (vt lõik 4.4).
Efavirens/ tenofoviirdisoproksiil	Efavirens: AUC: ↓ 4% (↓ 7 kuni ↓ 1) C_{max}: ↓ 4% (↓ 9 kuni ↑ 2) C_{min}: NC Tenofoviir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 kuni ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 kuni ↑ 22) C_{min}: NC	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max} , C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
B-hepatiidi viiruse (HBV) vastased ravimid		
Adefoviirdipivoksiil/ tenofoviirdisoproksiil	Adefoviirdipivoksiil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 kuni ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 kuni ↓ 0) C_{min}: NC Tenofoviir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 kuni ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 kuni ↑ 6) C_{min}: NC	Adefoviirdipivoksiili ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi koos manustada (vt lõik 4.4).
C-hepatiidi viiruse (HCV) vastased ravimid		
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 kuni ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 kuni ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 kuni ↑ 150) Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 kuni ↑ 49) Atasanaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 kuni ↑ 84) Rikuninaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 kuni ↑ 64) Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 kuni ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 kuni ↑ 57)	Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sh neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max} , C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Ledipasviir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/ tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 kuni ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 kuni ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunaviir: A AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rikuninaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 kuni ↑ 63) Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 kuni ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 kuni ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 kuni ↑ 70)	Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max} , C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Ledipasviir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 kuni ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 kuni ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 kuni ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 kuni ↑ 197)	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suurenenud kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Ledipasviir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 kuni ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 kuni ↑ 110)	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suurenenud kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max} , C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Ledipasviir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 kuni ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 kuni ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 kuni ↑ 126)	Annuse korrigeerimine ei ole nõutav. Tenofoviiri suurenenud kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max} , C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 kuni ↑ 49) Velpatasviir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 kuni ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 kuni ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 kuni ↑ 350) Atasanaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 kuni ↑ 61) Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 kuni ↑ 44) Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 kuni ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 kuni ↑ 48)	Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max} , C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 kuni ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 kuni ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 kuni ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 kuni ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 kuni ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 kuni ↑ 59)	Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiriga ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Kombinatsiooni peab kasutama ettevaatlikult, kontrollides sageli neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max} , C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinaviir/ritonaviir (800 mg/200 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 kuni ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 kuni ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 kuni ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 kuni ↑ 85) Lopinaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 kuni ↑ 57) C_{min}: ↔	Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiriga ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Kombinatsiooni peab kasutama ettevaatlikult, kontrollides sageli neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviir (400 mg b.i.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 kuni ↑ 48) Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 kuni ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 kuni ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 kuni ↑ 79)	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suurenenud kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 kuni ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 kuni ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 kuni ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 kuni ↓ 48) Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 kuni ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 kuni ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 kuni ↑ 143)	Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine vähendab eeldatavasti velpatasviiri plasmakontsentratsiooni. Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi sisaldavate raviskeemide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max} , C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 kuni ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 kuni ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 kuni ↑ 92)	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suurenenud kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max} , C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunaviir (800 mg q.d.) + ritonaviir (100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilapreviir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonaviir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, kontrollides sageli neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C_{max} , C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir (400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 kuni ↑ 10) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 kuni ↑ 16) Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 kuni ↑ 45) C_{min}: ↔	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Ribaviriin/tenofoviirdisoproksiil	Ribaviriin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 kuni ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 kuni ↑ 1) C_{min}: NC	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Herpesviirusvastased ravimid		
Famtsikloviir/emtritsitabiin	Famtsikloviir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 kuni ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 kuni ↑ 11) C_{min}: NC Emtritsitabiin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 kuni ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 20 kuni ↑ 1) C_{min}: NC	Famtsikloviiri annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Mükobakterivastased ained		
Rifampitsiin/ tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 kuni ↓ 8) C_{max}: ↓ 16% (↓ 22 kuni ↓ 10) C_{min}: ↓ 15% (↓ 12 kuni ↓ 9)	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Norgestimaat/etünnüülöstradiool/tenofoviirdisoproksiil	Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 kuni ↑ 34) C_{max}: ↓ 5% (↓ 27 kuni ↑ 24) C_{min}: NC Etünnüülöstradiool: AUC: ↓ 4% (↓ 9 kuni ↑ 0) C_{max}: ↓ 6% (↓ 13 kuni ↑ 0) C_{min}: ↓ 2% (↓ 9 kuni ↑ 6)	Norgestimaadi/etünnüülöstradiooli annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

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

NC = ei ole arvatud.

N/A = ei ole kohaldatav

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

² Peamine vereringes leiduv sofosbuviri metaboliit.

³ Uuringus manustati täiendavalt 100 mg voksilapreviiri, et saavutada voksilapreviiri eeldatav kontsentratsioon HCV-infektsiooniga patsientidel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

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

Fertiilsus

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva toime kohta inimestele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita emtritsitabiini ega tenofoviirdisoproksiili kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

HIV-1 infektsioon

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

Kokkupuute-eelne profülaktika

Kahes randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (iPrEx, Partners PrEP), kus 2830 HIV-1 nakkuseta täiskasvanut sai emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili üks kord ööpäevas kokkupuute-eelseks profülaktikaks, ei tuvastatud uusi emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimeid. Patsiente jälgiti mediaanselt vastavalt 71 ja 87 nädalat. Uuringus iPrEx emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili rühmas kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli peavalu (1%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt HIV-1 infektsiooniga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed, mis hinnanguliselt vähemalt võivad olla seotud emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga, on loetletud tabelis 3 organsüsteemide ja sageduste kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 3. Kliinilisel uuringul ja turustamisjärgsetel kogemustel põhinevate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva koostisosadega seostatavate kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Emtritsitabiin	Tenofoviirdisoproksiil
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Sage	neutropeenia	
Aeg-ajalt	aneemia ²	
Immuunsüsteemi häired		
Sage	allergiline reaktsioon	
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage		hüpofosfateemia ¹
Sage	hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia	
Aeg-ajalt		hüpokaleemia ¹
Harv		laktatsidoos
Psühhiaatrilised häired		
Sage	unetus, ebaharilikud unenäod	
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	peavalu	peapööritus
Sage	peapööritus	peavalu
Seedetrakti häired		
Väga sage	kõhulahtisus, iiveldus	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus

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

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

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

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerukahjustus

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada neerukahjustust, mistõttu on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4). Tavaliselt laheneb või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamist. Mõnedel HIV-1 infektsiooniga patsientidel ei lahenenud kreatiniini kliirensi vähenemine siiski täielikult vaatamata ravi katkestamisele tenofoviirdisoproksiiliga. Neerukahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskitegurid, kaugelearenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegset ravi nefrotoksiliste ravimitega) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäielikuks taastumiseks vaatamata ravi katkestamisele tenofoviirdisoproksiiliga (vt lõik 4.4).

Laktatsidoos

Teatatud on laktatsidoosi juhtudest seoses tenofoviirdisoproksiili manustamisega üksikravimina või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Soodustavate teguritega patsientidel, näiteks dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel või patsientidel, kes saavad samaaegselt teisi ravimeid, millel on teadaolevalt laktatsidoosi indutseeriv toime, on tenofoviirdisoproksiiliravi ajal suurem risk raskekujuliseks laktatsidoosiks, sealhulgas fataalse lõppega juhtudeks.

Metaboolsed näitajad

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

Osteonekroos

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

Lapsed

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

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

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

Uuringus GS-US 104-0352 said 89 HIV-1 nakkusega last mediaanvanuses 7 aastat (vahemik 2 kuni 15 aastat) tenofoviirdisoproksiili mediaankestusega 331 nädala vältel. Kaheksa patsienti 89-st (9,0%) katkestas uuringuravimi võtmise neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel osalejal (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, neist neli katkestas ravi tenofoviirdisoproksiiliga. Seitsmel patsiendil oli hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) vahemikus 70...90 ml/min/1,73 m². Neist kolmel patsiendil tekkis ravi ajal kliiniliselt oluline hinnangulise GFR-i vähenemine, mis pärast tenofoviirdisoproksiili manustamise lõpetamist paranes.

Teised patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ravitavatel neerukahjustusega täiskasvanutel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamine neerukahjustusega alla 18-aastastel isikutel ei ole soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

Uuringus GS-01-934 oli väikesel arvul HIV-infektsiooni ja kaasuva HBV-infektsiooni (n = 13) või HCV-infektsiooniga (n = 26) patsientidel emtritsitabiini ja/või tenofoviirdisoproksiili kõrvaltoimete profiil sarnane nende HIV-infektsiooniga patsientidega, kellel ei olnud kaasuvat infektsiooni. Kaasuva HBV-infektsiooniga patsientidel tekkis ASAT ja ALAT aktiivsuse tõus ootuspäraselt sagedamini kui HIV-infektsiooniga patsientidel üldiselt.

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast ravi lõpetamist ilmnunud hepatiidinähud nii kliinilise sümptomaatika kui ka laboratoorsete analüüside põhjal (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 inimest jälgida toksilisuse suhtes (vt lõik 4.8) ja rakendada standardset üldtoetavat ravi.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

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

Viirusvastane toime in vitro

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

Resistentsus

In vitro

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

In vivo – HIV-1 ravi

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

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

In vivo – kokkupuute-eelne profülaktika

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

Kliinilises uuringus Partners PrEP ei tuvastatud HIV-1 teiseid, millel avalduks K65R, K70E, M184V või M184I, serokonversiooni ajal isikutel, kes nakatusid HIV-1-ga uuringu ajal. 2 isikul 14-st, kellel oli uuringusse registreerumisel äge HIV-infektsioon, tuvastati HIV-s K65R mutatsioon 1 isikul

5-st 245 mg tenofoviirdisoproksiili saaval rühmal ja (emtritsitabiiniresistentsusega seotud) M184V mutatsioon 1 isikul 3-st emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili rühmas.

Kliinilised andmed

HIV-1 infektsiooni ravi

Avatud, randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) said retroviirusvastast ravi varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsiendid kas emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi (n = 255) üks kord ööpäevas või lamivudiini ja zidovudiini, mida manustati kaks korda ööpäevas ja efavirensi üks kord ööpäevas (n = 254). Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili rühma patsientidele anti emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi 96.–144. nädalani. Algväärtuste mediaanid olid plasma HIV-1 RNA-s (5,02 ja 5,00 log₁₀ koopiat/ml) ja CD4 arvus (233 ja 241 rakku/mm³) randomiseeritud rühmades sarnased. Selle uuringu efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli saavutada ja säilitada kinnitust leidnud HIV-1 RNA kontsentratsioon < 400 koopiat/ml 48 nädala vältel. Efektiivsuse sekundaarne analüüs 144 nädala vältel hõlmas muuhulgas patsientide osakaalu HIV-1 RNA kontsentratsioonidega < 400 koopiat/ml või < 50 koopiat/ml ja muutust võrreldes CD4-rakkude arvu lähteväärtusega.

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

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

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

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

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

^a Van Elteren test

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

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

Kokkupuute-eelne profülaktika

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

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

	Platseebo (n = 1248)	Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (n = 1251)
Vanus (aastat), keskmine (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rass, N (%)		
Mustanahaline/afroameeriklane	97 (8)	117 (9)
Valge	208 (17)	223 (18)
Segarass/muu	878 (70)	849 (68)
Asiaat	65 (5)	62 (5)
Latiino, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksuaalsed riskitegurid skriinimisel		
Partnerite arv eelneval 12 nädalal, keskmine (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI eelneval 12 nädalal, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI HIV-positiivse (või teadmata staatusega) partneriga eelneva 6 kuu jooksul, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Osalus seksiäris viimase 6 kuu jooksul, N (%)	510 (41)	517 (41)
Teadaolevalt HIV-positiivne partner viimase 6 kuu jooksul, N (%)	32 (3)	23 (2)
Süüfilise seropositiivsus, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Lihtherpese viiruse 2. tüübi infektsioon seerumis, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Leukotsüütide esteraas uriinis positiivne, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = kaitsmata retseptiivne analühe (ingl *unprotected receptive Anal intercourse*)

HIV serokonversiooni üldine esinemissagedus ja esinemissagedus kaitsmata retseptiivsest analühtest teatanud alamrühmas on toodud tabelis 6. Juhtkontrolluuringus vereplasma või rakusisese ravimikontsentratsiooni hindamisel leiti, et efektiivsus oli tugevas korrelatsioonis ravijärgimusega (tabel 7).

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

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

^a P-väärtused logaritmilise astak testi järgi. URAI P-väärtused viitavad nullhüpoteesile, et efektiivsus erines alarühma kihtide vahel (URAI, mitte-URAI).

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

Tabel 7. Efektiivsus ja ravijärgimus uuringus CO-US-104-0288 (iPrEx, sobitatud juhtkontrollanalüüs)

Kohort	Ravim tuvastati	Ravimit ei tuvastatud	Riski suhteline vähenemine (2-poolne 95% CI) ^a
HIV-positiivsed isikud	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
HIV-negatiivsega sobitatud kontrollisikud	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Suhtelise riski vähenemine, arvatuna intsidendi (pärast algväärtuse määramist) serokonversiooni põhjal toepeltpimedast raviperioodist kuni 8-nädalase jälgimisperioodi lõpuni. Tenofoviirdisoproksiil-DP tuvastatava plasma- või rakusisese kontsentratsiooni suhtes hinnati ainult proove, mis saadi emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili rühma randomiseeritud isikutelt.

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

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

	Platseebo (n = 1584)	Tenofoviirdisoproksiil 245 mg (n = 1584)	Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (n = 1579)
Vanus (aastat), mediaan (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Sugu, N (%)			
Mees	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Naine	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Paari olulisemad karakteristikud, N (%) või mediaan (Q1, Q3)			
Uringupartneriga abielus	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Uringupartneriga kooselatud aastad	7,1 (3, 14)	7,0 (3; 13,5)	7,1 (3, 14)
Mitu aastat on diskordantsusest oldud teadlik	0,4 (0,1; 2)	0,5 (0,1; 2)	0,4 (0,1; 2)

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

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

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

^a Suhtelise riski vähenemine mITT kohordi kohta, arvatuna intsidendi (pärast algväärtuse määramist) serokonversiooni järgi. Aktiivseid uuringurühmasid on võrreldud platseeboga.

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

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

^a Juht = HIV serokonverter; kohort = 100 juhuslikult valitud isikut 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili rühmast. Plasmas tuvastatava tenofoviiri kontsentratsiooni hinnati juhu või kohordi proovides ainult isikutel, kes said randomiseeritult 245 mg tenofoviirdisoproksiili või emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili.

^b Alamuuringu osalejate ravijärgimust jälgiti aktiivselt (nt tehti etteteatamata koduvisiite ja loeti üle tabletid) ning nad said nõustamist ravisoostumuse parandamiseks uuringuravimi võtmisel.

Lapsed

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 12 aastat ei ole kindlaks tehtud.

HIV-1 infektsiooni ravi lastel

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

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

Emtritsitabiini uuringud

Enamikul emtritsitabiiniga ravitud lastest ja imikutest vanuses üle 4 kuu saavutati HIV-1 RNA kontsentratsiooni täielik supressioon või selle püsimine vereplasmas (89% saavutati ≤ 400 koopiat/ml ja 77% saavutati ≤ 50 koopiat/ml) 48 nädala vältel.

Tenofoviirdisopoksiili uuringud

Uuringus GS-US-104-0321 raviti 87 HIV-1 infektsiooniga, eelnevalt ravimata patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat 48 nädalat tenofoviirdisopoksiiliga (n = 45) või platseeboga (n = 42) kombinatsioonis optimaalse baasraviga. Uuringu piirangute tõttu ei tõendatud tenofoviirdisopoksiili paremust platseebost 24. nädalal HIV-1 RNA kontsentratsiooni põhjal vereplasmas. Täiskasvanute andmete ja farmakokineetiliste võrdlusandmete ekstrapolatsiooni alusel on kliiniline kasu noorukitel siiski tõenäoline (vt lõik 5.2).

Keskmine lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoor enne ravi algust oli tenofoviirdisopoksiiliga ravitud patsientidel -1,004 ja platseebot saanud patsientidel -0,809 ning keskmine kogu keha LMT Z-skoor oli vastavalt -0,866 ja -0,584. Lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoori keskmine muutus 48. nädalal (topeltpimedas faasis lõpp) oli tenofoviirdisopoksiili rühmas -0,215 ja platseeborühmas -0,165 ning kogu keha LMT Z-skoori muutus vastavalt -0,254 ja -0,179. Tenofoviirdisopoksiili rühmas oli LMT iibe keskmine kiirus väiksem kui platseeborühmas. 48. nädalal oli kuuel noorukil tenofoviirdisopoksiili rühmas ja ühel noorukil platseeborühmas tekkinud märkimisväärne lüüsisamba nimmeosa LMT vähenemine (määratletud kui vähenemine > 4%). 28 patsiendil, keda raviti tenofoviirdisopoksiiliga 96 nädalat, vähenes lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoor -0,341 ja kogu keha LMT-Z skoor -0,458.

Uuringus GS-US-104-0352 juhuslikustati 97 eelnevalt ravitud patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat, kellel oli stabiilne viroloogiline supressioon stavudiini või zidovudiini sisaldava raviskeemiga, saama ravi tenofoviirdisopoksiiliga kas stavudiini või zidovudiini asemel 48 nädala vältel (n = 48) või jätkama endist raviskeemi (n = 49). 48. nädalal oli 83% patsientidest tenofoviirdisopoksiili rühmas ning 92% patsientidest stavudiini või zidovudiini rühmas HIV-1 RNA kontsentratsioon < 400 koopiat/ml. Erinevust patsientide osakaalus, kellel 48. nädalaks säilis kontsentratsioon < 400 koopiat/ml, mõjutas peamiselt suurem katkestamiste arv tenofoviirdisopoksiili rühmas. Puuduvaid andmeid välja jättes oli 48. nädalal HIV-1 RNA kontsentratsioon < 400 koopiat/ml 91% patsientidest tenofoviirdisopoksiili rühmas ja 94% patsientidest stavudiini või zidovudiini rühmas.

Lastel on teatatud LMT vähenemisest. Ravieelne keskmine lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoor oli tenofoviirdisopoksiiliga ravitud patsientidel -1,034 ja stavudiini või zidovudiiniga ravitud patsientidel -0,498 ning keskmine kogu keha üldine LMT Z-skoor vastavalt -0,471 ja -0,386. Lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoori keskmine muutus 48. nädalal (juhuslikustatud faasis lõpp) oli tenofoviirdisopoksiili rühmas 0,032 ja stavudiini või zidovudiini rühmas 0,087 ning kogu keha LMT Z-skoori muutused vastavalt -0,184 ja -0,027. Lüüsisamba nimmeosa luutiheduse iibe keskmine kiirus 48. nädalal oli tenofoviirdisopoksiili ja stavudiini või zidovudiini rühmades sarnane. Kogu keha luutiheduse iibe oli tenofoviirdisopoksiili rühmas väiksem kui stavudiini või zidovudiini rühmas. 48. nädalal tekkis ühel tenofoviirdisopoksiiliga ravitud osalejal, kuid mitte ühelgi stavudiini või zidovudiiniga ravitud osalejatest, oluline (> 4%) lüüsisamba nimmeosa LMT vähenemine. 64 osalejal, keda raviti 96 nädala vältel tenofoviirdisopoksiiliga, vähenes lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoor -0,012 ja kogu keha LMT Z-skoor -0,338 võrra. LMT Z-skoore ei kohandatud pikkusele ega kehakaalule.

Uuringus GS-US-104-0352 katkestas uuringuravimi võtmise 89-st tenofoviirdisopoksiili saanud lapsest 8 (9,0%) neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel osalejal (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, neist neli katkestas ravi tenofoviirdisopoksiiliga (mediaanne ekspositsioon tenofoviirdisopoksiilile oli 331 nädalat).

Kokkupuute-eelne profülaktika lastel

Emtritsitabiini/tenofoviirdisopoksiili efektiivsus ja ohutus kokkupuute-eelses profülaktikas noorukitel, kes järgivad üks kord ööpäevas annustamisega raviskeemi, on eeldatavalt sarnane täiskasvanutega, kelle ravijärgimus on samal tasemel. Emtritsitabiini/tenofoviirdisopoksiili pikaajalisel kasutamisel noorukitel kokkupuute-eelseks profülaktikaks on võimalik toime neerudele ja luudele ebaselge (vt lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ühe emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilfosfaadi õhukese polümeerikattega tableti bioekvivalentsus ühe emtritsitabiini 200 mg kõvakapsli ja ühe tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletiga tehti kindlaks pärast ühekordse annuse manustamist tühja kõhuga tervetele isikutele. Pärast emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist tervetele isikutele imenduvad emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil kiiresti ning tenofoviirdisoproksiil muudetakse tenofoviiriks. Emtritsitabiini ja tenofoviiri maksimaalsed kontsentratsioonid saavuvad 0,5 kuni 3,0 tundi pärast manustamist tühja kõhuga. Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil manustamine koos toiduga pikendab tenofoviiri maksimaalse kontsentratsiooni saavumist ligikaudu kolmveerand tundi ja suure rasvasisaldusega või kerge einega manustamine suurendab tenofoviiri AUC ja C_{max} väärtust vastavalt ligikaudu 35% ja 15% võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Tenofoviiri imendumise optimeerimiseks soovitatakse emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustada eelistatavalt koos toiduga.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, ligikaudu 86% annusest eritub uriini ja ligikaudu 14% väljaheitega. 13% emtritsitabiini annusest eritus uriiniga kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min. Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

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

Eakad

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

Sugu

Emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika on meessoost ja naissoost patsientidel sarnane.

Etniline kuuluvus

Etnilisest kuuluvusest tingitud kliiniliselt olulist erinevust emtritsitabiini farmakokineetikas ei ole täheldatud. Tenofoviiri (manustatud tenofoviirdisoproksiilina) farmakokineetikat erinevates etnilistes rühmades ei ole eraldi uuritud.

Lapsed

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikat ei ole lastel ja noorukitel (vanuses kuni 18 aastat) uuritud. Tenofoviiri tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat hinnati 8 HIV-1 infektsiooniga noorukil (vanuses 12 kuni < 18 aastat) kehakaaluga ≥ 35 kg ja 23 HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 2 kuni < 12 aastat. Tenofoviiri kontsentratsioon lastel, kellele manustati suu kaudu tenofoviirdisoproksiili 245 mg või 6,5 mg/kg kehakaalu kohta kuni maksimaalse annuseni 245 mg, sarnanes süsteemse saadavusega täiskasvanutel, kellele manustati 245 mg tenofoviirdisoproksiili üks kord ööpäevas. Tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikat ei ole uuritud lastel vanuses kuni 2 aastat. Üldiselt on emtritsitabiini farmakokineetika imikutel, lastel ja noorukitel (vanuses 4 kuud kuni 18 aastat) sarnane täiskasvanutele.

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

Neerukahjustus

Saadaval on piiratud andmed emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika kohta pärast üksikpreparaatide manustamist koos või emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil kombinatsioonpreparaadina neerukahjustusega patsientidele. Farmakokineetilised näitajad määrati peamiselt eraldi pärast 200 mg emtritsitabiini või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse manustamist HIV-infektsioonita isikutele, kellel oli erineva raskusastmega neerukahjustus. Neerukahjustuse raskusaste defineeriti vastavalt kreatiniini kliirensi läheväärtuse põhjal (CrCl > 80 ml/min = normaalne neerufunktsioon; CrCl 50...79 ml/min = kerge neerukahjustus; CrCl 30...49 ml/min = mõõdukas neerukahjustus; CrCl 10...29 ml/min = raske neerukahjustus).

Emtritsitabiini keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) kontsentratsioon suurenes väärtuselt 12 (25%) mcg•h/ml normaalse neerufunktsiooniga isikutel väärtusteni 20 (6%) mcg•h/ml, 25 (23%) mcg•h/ml ja 34 (6%) g•h/ml vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega isikutel. Tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) kontsentratsioon suurenes väärtuselt 2185 (12%) ng•h/ml normaalse neerufunktsiooniga isikutel väärtusteni 3064 (30%) ng•h/ml, 6009 (42%) ng•h/ml ja 15985 (45%) ng•h/ml vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega isikutel.

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli pikendamise tulemuseks mõõduka neerukahjustusega, HIV-1 infektsiooniga patsientidel on arvatavasti kõrgem maksimumkontsentratsioon vereplasmas ja madalam C_{min} , võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Hemodialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) isikutel suurenes dialüüsides vahel ravimi kontsentratsioon emtritsitabiini puhul 72 tunni jooksul väärtuseni 53 (19%) µg•h/ml ja tenofoviiri puhul 48 tunni jooksul väärtuseni 42 857 (29%) ng•h/ml.

Tenofoviirdisoproksiili ohutuse, viirusvastase toime ja farmakokineetika hindamiseks manustatuna koos emtritsitabiiniga HIV-infektsiooniga, neerukahjustusega patsientidele viidi läbi väike kliiniline

uuring. Alarühmas, kuhu kuuluvatel patsientidel oli kreatiniini kliirens 50...60 ml/min ja kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas, suurenes tenofoviiri kontsentratsioon 2...4 korda ja neerufunktsioon halvenes.

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

Maksakahjustus

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikat maksakahjustusega isikutel ei ole uuritud.

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Emtritsitabiin

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

Tenofoviirdisoproksiil

Tenofoviirdisoproksiili farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kordusdoosi mürgisuse uuringutes, kus manustati raviannustele sarnaseid või suuremaid annuseid rottidele, koertele ja ahvidele, saadi tulemusi, mis võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised, sh selgusid muutused neerudes ja luudes ning seerumi fosfaadisalduse vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja LMT vähenemisena (rottidel ja koertel). Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel esines luutoksilisust ≥ 5 -kordsete lastele või täiskasvanud patsientidele ettenähtud kontsentratsioonide juures; noortel nakatunud ahvidel esines luutoksilisust ülisuurte subkutaanselt manustatud kontsentratsioonide juures (≥ 40 -kordsed patsiendi annused). Uuringud rottide ja ahvidega osutasid toimeainega seotud fosfaadi imendumise vähenemisele sooles koos võimaliku LMT sekundaarse vähenemisega.

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

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

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

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisopoksiili kombinatsioon

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Talk
Hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid
Makrogool
Talk
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat
Pärast esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Säilitustingimusi pärast esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja induktsoonkuumutuskattega (koos alumiiniumfooliumiga), mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning ränigeeliga desikanti (HDPE pakendis).

Pakendi suurused:

Kartongist välispakend, mis sisaldab 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja kartongist välispakendid, mis sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 30).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pudeli avamiseks vajutage lastekindel kork alla ja keerake seda vastupäeva.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1148/001
EU/1/16/1148/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 9. november 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. juuli 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Rumeenia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab, et kõik arstid, kellelt eeldatakse emtritsitabiin-tenofoviirdisoproksiili välja kirjutamist täiskasvanutele ja noorukitele PrEP raviks või neil selle kasutamist, saavad arsti õppematerjalid, mis sisaldavad ravimi omaduste kokkuvõtet ja järgmisi asjakohaseid infolehti:

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

Infoleht kokkupuute-eelse profülaktika kohta ravimit väljakirjutavatele arstidele

- Meeldetuletus olulise ohutusteabe kohta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kasutamisel kokkupuute-eelseks profülaktikaks täiskasvanutel ja noorukitel.

- Meeldetuletus tegurite kohta, mis aitavad tuvastada isikuid, kellel on suur HIV-1-ga nakatumise risk.
- Meeldetuletus selle kohta, et diagnoosimata HIV-1-infektsiooniga isikutel on HIV-1 ravimiresistentsuse tekkerisk.
- Ohutusalane teave ravijärgimuse, HIV-i analüüside kohta ning toime kohta neerufunktsioonile ja luudele ning HBV korral.

Kokkupuute-eelse profülaktika kontroll-leht ravimit väljakirjutavatele arstidele

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

Infoleht kokkupuute-eelse profülaktika kohta HIV riskiga isikule (saadakse tervishoiutöötajalt)

- Meeldetuletused, mida isik peab teadma enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmist ja selle võtmise ajal, et vähendada HIV-ga nakatumise riski.
- Meeldetuletus soovitatavast annustamisskeemist täpse kinnipidamise olulisuse kohta.
- Annab teavet Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmise kohta.
- Annab teavet võimalike kõrvaltoimete kohta.
- Annab teavet Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva säilitamise kohta.

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

- Meeldetuletused pidada kinni annustamisskeemist.
- Meeldetuletus käia plaanipärastel kliinikuvisiitidel.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend, pudeli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (vastab 291,5 mg tenofoviirdisoproksiilfosfaadile ehk 136 mg tenofoviirile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit 30 tabletiga)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Pärast esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi Vabariik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1148/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1148/002 90 (3x30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Zentiva [ainult välispakend]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [ainult välispakend]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ainult välispakendil:
PC [ainult välispakend]
SN [ainult välispakend]
NN [ainult välispakend]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

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

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

Infolehe sisukord

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

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

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse tüüp 1 (HIV-1) infektsiooni raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.**
- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't kasutatakse ka HIV-1 infektsiooni raviks noorukitel vanuses 12 kuni 18 aastat, kelle kehakaal on vähemalt 35 kilogrammi ning keda on juba ravitud teiste HIV-vastaste ravimitega, mis enam ei toimi või on põhjustanud kõrvaltoimeid.**
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't tuleb HIV-infektsiooni raviks kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't võib manustada eraldi samas annuses kasutatavate emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili asemel.

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

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't ei tohi võtta HIV ravimiseks või HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks,

- **kui olete** emtritsitabiini, tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Kui see kehtib teie kohta, öelge seda kohe oma arstile.

Enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmist HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks:

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

- **HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmist alustades peate olema HIV-negatiivne.** Peate laskma teha analüüsi ja veenduma, et teil pole juba HIV-infektsiooni. Ärge võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't riski vähendamiseks, kui teile ei kinnitata, et olete HIV-negatiivne. Inimesed, kellel on HIV, peavad võtma Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't koos teiste ravimitega.
- **Paljud HIV-analüüsid ei pruugi tuvastada hiljutist nakatumist.** Kui teil tekib gripilaadne haigus, võib see tähendada, et olete hiljuti nakatunud HIV-ga. Alltoodud sümptomid võivad olla HIV-infektsiooni sümptomid:
 - väsimus
 - palavik
 - liigese- või lihasvalu
 - peavalu
 - oksendamine või kõhulahtisus
 - lööve
 - öine higistamine
 - suurenenud lümfisõlmed kaelal või kubemepiirkonnas.**Rääkige arstile igast gripilaadsest haigusest**, mis on tekkinud Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ravile eelneval kuul või tekib mis tahes ajal Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmise ajal.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmise ajal HIV-ga nakatumise riski vähendamine

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

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmise ajal HIV-i raviks või HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks

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

- **Öelge oma arstile, kui teil on osteoporoos, on esinenud luumurde või probleeme luudega.**

Luuprobleemid (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud) võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Rääkige oma arstile, kui teil on luuvalu või luumurrud.

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

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

- **Öelge oma arstile, kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** HIV-iga nakatunud patsientidel, kellel on ka maksahaigus (sh krooniline B- või C-hepatiit), keda ravitakse retroviirusvastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil on B- või C-hepatiit, valib teie arst teile prima raviskeemi.
- **Enne Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmise alustamist olge teadlik, kas te olete nakatunud B-hepatiidi viirusega (HBV).** Kui teil on HBV, on Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmise lõpetamisel tõsine maksaprobleemide tekkerisk vaatamata sellele, kas teil on ka HIV või mitte. Oluline on mitte lõpetada Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata, vt lõik 3, „Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmist“.
- **Öelge oma arstile, kui olete vanem kui 65 aastat.** Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel.

Lapsed ja noorukid

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ei ravita lapsi vanuses kuni 12 aastat.

Muud ravimid ja Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Ärge võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't, kui te juba kasutate teisi ravimeid, mis sisaldavad Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva koostisosi (emtritsitabiini ja

tenofoviirdisoproksiili) või ükskõik milliseid teisi viirusvastaseid ravimeid, mis sisaldavad tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmine koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid: väga tähtis on öelda oma arstile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest.

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

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

Samuti on oluline öelda oma arstile, kui te võtate C-hepatiidi nakkuse raviks ledipasviiri/sofosbuviiri, sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri.

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

Teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist nimetatud ravimitest. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva koos toidu ja joogiga

Alati kui võimalik, tuleb Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't võtta koos toiduga.

Rasedus ja imetamine

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

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

- **Ärge toitke last rinnaga Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva-ravi ajal,** sest selles ravimis sisalduv toimeaine eritub inimese rinnapiima.
- HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav 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 disoproxil Zentiva võib põhjustada peapööritust. Kui teil tekib Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmise ajal uimasus, **ärge juhtige autot** ega kasutage masinaid või mehhanisme.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't võtta

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva soovitatav annus HIV raviks

- **Täiskasvanud:** üks tablett üks kord ööpäevas. Kui võimalik, tuleb Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't võtta koos toiduga.
- **Noorukid vanuses 12 kuni 18 aastat, kelle kehakaal on vähemalt 35 kilogrammi:** üks tablett üks kord ööpäevas, võimalusel alati koos toiduga.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva soovitatav annus HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks

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

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

- **Võtke alati arsti poolt soovitatud annus,** et olla kindel ravimi täielikus efektiivsuses ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.
- **Kui teil ravitakse HIV-infektsiooni,** määrab arst teile Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't koos teiste retroviirusvastaste ravimitega. Nende ravimite võtmise kohta lugege palun teiste retroviirusvastaste ravimite pakendi infolehti.
- **Kui võtate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks,** võtke Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't iga päev, mitte ainult siis, kui arvate, et teil on olnud HIV-infektsiooniga nakatumise oht.

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

Kui te võtate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't võtta

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

- **Kui märkate seda 12 tunni jooksul** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva plaanipärasest võtmise ajast, võtke tablett eelistatult koos toiduga niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus oma tavalisel ajal.
- **Kui märkate seda pärast 12 tunni möödumist** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva viimase plaanilise annuse võtmist, jätke vahelejäädud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus eelistatult koos toiduga raviskeemis ettenähtud ajal.

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

Ärge lõpetage Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva võtmist

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

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

- **Kui teil on B-hepatiit**, on eriti oluline mitte lõpetada ravi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva'ga ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnedel kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole ravi lõpetamine soovitatav, sest see võib põhjustada hepatiidi ägenemist, mis võib olla eluohtlik.
Teatage oma arstile otsekohe uutest või ebataavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed:

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

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

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

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

Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Analüüsid võivad näidata:

- vere fosfaadisisalduse vähenemist,
- kreatiinkinaasi aktiivsuse tõusu.

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

- valu, kõhuvalu,
- unehäired, ebaharilikud unenäod,
- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena, paisumistunne, soolegaasid,
- lööbed (sealhulgas punased täpid või laigud, mõnikord koos villide ja nahatursega), mis võivad olla allergilised reaktsioonid, sügelus, nahavärvuse muutused, sealhulgas naha laiguline tumenemine,
- teised allergilised reaktsioonid, nagu hingeldus, tursed või peapööritus,
- luumassi kadu

Analüüsid võivad näidata:

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

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

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

Analüüsid võivad näidata:

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

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

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

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

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

Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata.

- **Luustiku probleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi (nt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't) saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe kärbumine, mille põhjuseks on luu verevarustuse häired). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskiteguriteks olla ravimi pikaajaline võtmine, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, väga nõrk immuunsüsteem ja ülekaalulisus. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus,
 - hellus ja valud liigestes (eriti puusas, põlves ja õlas),
 - liikumiskõrvalekalded.

Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

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

Muud toimed lastel

- Emtritsitabiiniga ravitud lastel tekkisid väga sageli nahavärvide muutused,
 - k.a naha tumenemine laiguti.
- Lastel tekkis sageli vere punaliblede arvu langus (aneemia);
 - see võib lapsel põhjustada väsimust või hingeldust.

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

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Pärast esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sisaldab

- **Toimeained on** emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiilfosfaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (mis vastab 291,5 mg tenofoviirdisoproksiilfosfaadile ehk 136 mg tenofoviirile).
- **Teised koostisosad on**
Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, talk, hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat;
Õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid, makrogool, talk, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva välja näeb ja pakendi sisu

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised ovaalsed kaksikkumerad ilma poolitusjooneta õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega ligikaudu 19,35 mm x 9,75 mm.

Pakendid

Kartongist välispakend, mis sisaldab 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja kartongist välispakendid, mis sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit, igas 30).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Igas pudelis on ränigeeli desikant, mis tuleb jätta pudelisse tablettide kaitsmiseks.

Ränigeeli desikant on eraldi ja seda ei tohi alla neelata.

Müügiloa hoidja

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi Vabariik

Tootja

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Rumeenia

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Infoleht on viimati uuendatud

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