

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva, 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (ekvivalentne 291,22 mg tenofoviirdisoproksiiliga või 136 mg tenofoviiriga).

INN. *Emtricitabinum/ Tenofovirum*

Natrium

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Rohelised kuni helerohelised ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ligikaudsed mõõdud on 18 mm x 10 mm. Ühel küljel on pimetrükk „E T“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsiooni ravi

HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute retroviirusvastane kombineeritud ravi (vt lõik 5.1).

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

Kokkupuute-eelne profülaktika:

Kokkupuute-eelne profülaktika koos turvalisema seksi harrastamisega, et vähendada sugulisel teel leviva HIV-1 infektsiooniga nakatumise ohtu kõrge riskiga täiskasvanutel ja noorukitel (vt lõigud 4.4 ja 5.1)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva'ga 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 Teva ühe koostisosa ravi lõpetamine või annuse korrigeerimine, siis on HIV-1 infektsiooni raviks saadaval emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil ka eraldi preparaatidena. Palun tutvuge nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Juhul kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva annus jääb vahele ja tavalisest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, tuleb Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva annus võimalikult ruttu manustada ja seejärel jätkata tavapärasest annustamisgraafikut. Juhul kui Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva annus on vahele jäänud ja vahele jätmisest on möödunud rohkem kui 12 tundi ning järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi vahele jäänud annust manustada, vaid peab jätkama tavapärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui kuni 1 tund pärast Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva võtmist esineb oksendamist, tuleb võtta veel üks tablett. Juhul kui oksendamist esineb rohkem kui 1 tund pärast Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva 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 neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel suureneb emtritsitabiini ja tenofoviiri kontsentratsioon veres (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud:

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

Tabel 1: annustamissoovitused neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidele

	HIV-1 infektsiooni ravi	Kokkupuute-eele profülaktika
Kerge neerufunktsiooni kahjustus (CrCl 50...80 ml/min)	Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmed toetavad emtritsitabiini ja tenofoviiri manustamist üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).	Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmed toetavad emtritsitabiini ja tenofoviiri manustamist üks kord ööpäevas ilma HIV-1 infektsioonita patsientidel, kelle CrCl on 60...80 ml/min. Emtritsitabiini ja tenofoviiri ei soovitata ilma HIV-1 infektsioonita isikutele, kelle CrCl on < 60 ml/min, kuna ravimit ei ole selles populatsioonis uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).
Mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (CrCl 30...49 ml/min)	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva't on soovitatav manustada iga 48 tunni järel, lähtudes emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse farmakokineetiliste andmete modelleerimisest HIV-i	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva't ei soovitata sellel patsientide rühmal kasutada.

	mittenakatunud isikutel, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus (vt lõik 4.4)	
Raske neerufunktsiooni kahjustus (CrCl <30 ml/min) ja hemodialüüsi saavad patsiendid	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva't ei soovitata kasutada, kuna sobiv annuse vähendamine ei ole saavutatav kombineeritud tabletiga.	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva't ei soovitata sellel patsientide rühmal kasutada.

Neerufunktsiooni kahjustusega lapsed:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega alla 18-aastastel HIV-1 infektsiooniga lastel ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus:

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed:

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne. Eelistatud on Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva manustamine koos toiduga.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva kasutamine kokkupuute-eelseks profülaktikaks isikutel, kelle HIV-1 staatus on teadmata või positiivne.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

HIV ülekandumine: kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa vähest riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

HIV-1 viiruse mutatsioonidega patsiendid

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

HIV-1 infektsiooni üldine ennetusstrateegia

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon ei ole alati tõhus HIV-1 viiruse saamise ennetamisel. Kaitse tekkimise algus pärast ravi alustamist emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga ei ole teada.

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

Resistentsuse tekkimise oht tuvastamata HIV-1 infektsiooni korral:

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva üksi ei toimi HIV-1 täieliku ravirežiimina ja tuvastamata HIV-1 infektsiooniga isikutel, kes on võtnud ainult Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva't, on tekkinud HIV-1 resistentsuse mutatsioonid.

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

Ravijärgimuse olulisus:

Ilma HIV-1 infektsioonita isikuid tuleb nõustada Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva annustamisgraafiku range järgimise osas. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva efektiivsus HIV-1-ga nakatumise riski vähendamisel on tugevas korrelatsioonis ravijärgimusega, mida näitavad mõõdetavad ravimisisaldused veres.

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-i ravijuhendeid.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva ohutus ja tõhusus kokkupuute-eelseks profülaktikaks HBV- või HVC-infektsiooniga patsientidel ei ole teada.

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

Tenofoviirdisoproksiil on näidustatud HBV-infektsiooni raviks ja emtritsitabiin on näidanud farmakodünaamilistes uuringutes HBV-vastast toimet, kuid emtritsitabiini ja tenofoviiri kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust ei ole HBV-infektsiooniga patsientidel eraldi uuritud.

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

Maksahaigused

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

HIV-1 nakatunud patsientidel, kellel on maksakahjustus, kaasa arvatud aktiivne krooniline hepatiit, esineb retroviirusvastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kahjustusi ja neid tuleb

jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

Toime neerudele

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

Neerufunktsiooni jälgimine

Enne ravi alustamist Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva'ga HIV-1 infektsiooni raviks või kokkupuute-eelseks profülaktikaks on soovitatav kõikidel isikutel arvutada kreatiniini kliirens.

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

Neeruhaiguse riskiga isikutel tuleb jälgida neerufunktsiooni sagedamini.

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

Neerufunktsiooni 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 emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni saaval patsiendil, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata vere glükoosisisaldus, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Ravi katkestamise vajadust emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga tuleb kaaluda patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on langenud <50 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus langenud <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Ravi katkestamise vajadust emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ohutust neerudele neerufunktsiooni kahjustusega HIV-1 infektsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens <80 ml/min) on uuritud väga vähesel määral. HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 30...49 ml/min, on soovitatav kohandada annuse intervalli (vt lõik 4.2). Piiratud andmed kliinilisest uuringust on näidanud, et annuse intervalli pikendamine ei ole optimaalne ning võib suurendada toksilisust ja muuta ravivastuse ebapiisavaks. Väikeses kliinilises uuringus ilmses ka, et alarühmas, kuhu kuulusid patsiendid, kellel kreatiniini kliirens oli 50...60 ml/min ning kellele manustati tenofoviirdisoproksiili koos emtritsitabiiniga iga 24 tunni järel, esines 2...4 korda suurem tenofoviiri ekspositsioon ja halvenes neerufunktsioon (vt lõik 5.2). Kui emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutatakse patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on <60 ml/min, tuleb seetõttu kasu ja riski suhet hoolikalt hinnata ning neerufunktsiooni hoolega jälgida. Lisaks tuleb hoolega jälgida kliinilist ravivastust nendel patsientidel, kes saavad emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni pikendatud manustamisintervalliga. Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ei soovitata kasutada raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ja hemodialüüsi vajavatel patsientidel, kuna sobiv annuse vähendamine ei ole saavutatav kombineeritud tabletiga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni käsitlus kokkupuute-eelses profülaktikas:

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ei ole uuritud HIV-1 infektsioonita inimestel, kellel kreatiniini kliirens on <60 ml/min ja seetõttu ei soovitata seda selles populatsioonis kasutada. Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) või kreatiniini kliirens langeb <60 ml/min ükskõik millisel emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kokkupuute-eelseks profülaktikaks saaval patsiendil, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata

vere glükoosisisaldus, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonravi 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). Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kasutamise katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Toime luudele

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

Samuti võib tenofoviirdisoproksiil põhjustada luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist. 144 nädalat kestnud kontrollrühmaga läbi viidud kliinilises uuringus HIV-infektsiooniga patsientidel, mis võrdles tenofoviirdisoproksiili stavudiiniga kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga retroviirusvastast ravi varem mitte saanud patsientidel, täheldati mõlemas ravirühmas reieluukaela ja lülisamba LMT vähest vähenemist. Lülisamba LMT vähenemised ja muutused luu biomarkerites olid võrreldes algväärtusega oluliselt suuremad tenofoviirdisoproksiili ravirühmas 144. nädalal. Reieluukaela LMT vähenemine oli kuni 96. nädalani selles rühmas oluliselt suurem. Siiski ei olnud selles uuringus 144 nädala jooksul luumurdude suurenenud riski või tõendeid kliiniliselt oluliste luukahjustuste kohta.

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

Arvestades tenofoviirdisoproksiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisoproksiili mõju kohta luu tervisele ning luumurdude riskile, tuleb suure luumurruriskiga osteoporoosiga patsientidel kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva kokkupuute-eelseks profülaktikaks:

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

Toime neerudele ja luudele lastel

HIV-1 infektsiooniga laste ravimisel on tenofoviirdisoproksiili toimete pikaajalised mõjud neerudele ja luudele ebaselged, samuti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni pikaajaliste mõjude kohta neerudele ja luudele, kui seda kasutatakse kokkupuute-eelseks profülaktikaks nakatumata noorukitel (vt lõik 5.1).

Lisaks ei saa täiesti kindel olla nefrotoksilise toime pöördumises pärast tenofoviirdisoproksiili ravi katkestamist HIV-1 infektsiooni korral või pärast emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutamise lõpetamist kokkupuute-eelseks profülaktikaks.

Soovitav on igale individuaalsele juhule läheneda multidistsiplinaarselt, et adekvaatselt hinnata ravi riski/kasu suhet, otsustada ravi ajal sobivate jälgimismeetodite kasutamine (sh otsustada, millal tuleb ravi katkestada) ning kaaluda toidulisandite kasutamise vajadust.

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

Toime neerudele:

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

Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni (kreatiini kliirens ja seerumi fosfaadisisaldus) tuleb hinnata enne ravi ja jälgida ravi ajal nagu täiskasvanutel (vt ülal).

Neerufunktsiooni käsitus

Kui emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili saaval lapsel on seerumi määratud fosfaadisisaldus < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), tuleb neerufunktsiooni ühe nädala jooksul uuesti kontrollida, sealhulgas määrata vere glükoosisisaldus, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Kui kahtlustatakse või tuvastatakse kõrvalekaldeid neerufunktsioonis, tuleb konsulteerida nefroloogiga, et kaaluda ravi katkestamist. Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamise katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Koosmanustamine ja nefrotoksilise toime risk

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega lastel ei ole soovitatav (vt lõik 4.2). Ravi emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga ei tohi alustada neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja tuleb katkestada lastel, kellel ravi ajal emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga tekib neerufunktsiooni kahjustus.

Toime luudele

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada LMT vähenemist. Tenofoviirdisoproksiiliga seotud LMT muutuste pikaajaline mõju luutervisele ja luumurdude riskile tulevikus ei ole praegu teada (vt lõik 5.1).

Kui lastel on 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 suurenemise kohta puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV-i ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise 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 autoimmuunseid häireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit), kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Oportunistlikud infektsioonid

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni 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, tõsise immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsiente tuleb juhendada otsida arstiabi, kui esineb liigesevalu, -jäikust või liikumiseraskusi.

Samaaegne manustamine teiste ravimitega

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud nefrotoksilisi ravimeid (vt lõik 4.5). Kui emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ja nefrotoksiliste toimeainete samaaegne kasutamine ei ole välditav, siis tuleb iga nädal jälgida neerufunktsiooni.

Tenofoviirdisoproksiiliga ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega HIV-1 infektsiooniga patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni manustatakse koos MSPVA-dega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

Neerufunktsiooni kahjustuse 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.

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

Kasutamine koos ledipasviiri ja sofosbuviiiriga, sofosbuviiiri ja velpatasviiriga või sofosbuviiiri, velpatasviiri ja voksilapreviiriga

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

Tenofoviirdisoproksiili ohutust manustamisel koos ledipasviiri/sofosbuviiiri, sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole kindlaks

tehtud. Arvesse tuleb võtta samaaegse manustamise võimalikku riski ja kasu suhet, eriti kõrgenenud neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegselt tenofoviirdisoproksiiliga ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.

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

Kolmekomponentne nukleosiidravi

HIV-1 infektsiooniga patsientidel on kirjeldatud kõrget viroloogilise ebaõnnestumise astet ning resistentsuse ilmnemist, mõlemat varajases staadiumis, kui tenofoviirdisoproksiili kombineeriti ühekordse ööpäevase annusena nii lamivudiini ja abakaviiri kui ka lamivudiini ja didanosiiniga. Esineb lähedane struktuuriline sarnasus lamivudiini ja emtritsitabiini vahel ning nende kahe toimeaine farmakokineetika ja farmakodünaamika vaheline sarnasus. Seetõttu võivad esineda samasugused probleemid, kui emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni manustatakse koos kolmanda nukleosiidi analoogiga.

Eakad

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel inimestel. Vanematel kui 65-aastastel inimestel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik vanematele inimestele emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni manustades.

Abiained

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kuna see kombinatsioon sisaldab emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili, võivad emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutamisel ilmned mis tahes koostoimed, mida on täheldatud nende toimeainete eraldi manustamisel. Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Tenofoviiri ja emtritsitabiini püsikontsentratsiooni farmakokineetikat ei mõjutanud emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiil manustamine koos või kummagi ravimi eraldi manustamine.

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

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Fikseeritud kombinatsioonina ei tohi emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili samaaegselt manustada teiste ravimitega, mis sisaldavad emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi või tsütidiini analooge, nagu lamivudiin (vt lõik 4.4). Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ei tohi manustada samaaegselt adefoviirdipivoksiiliga.

Didanosiin: emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ja didanosiiini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 2).

Neerude kaudu elimineeruvad ravimid: kuna emtritsitabiin ja tenofoviir elimineeruvad eelkõige neerude kaudu, võib emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni samaaegne kasutamine koos neerufunktsiooni halvendavate ravimitega või aktiivse tubulaarsekretsiooni pärast konkureerivate

ravimitega (nt tsidofoviir) suurendada emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt kasutatavate ravimite kontsentratsiooni seerumis.

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

Muud koostoimed

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

Tabel 2: Koostoimed emtritsitabiini ja tenofoviiri fikseeritud kombinatsiooni või selle üksiku(te) toimeaine(te) ja teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toimed ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusvastased ravimid		
Proteaasi inhibiitorid		
Atasanaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atasanaviir: AUC: ↓ 25% (↓ 42...↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50...↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46...↑ 10) Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Annuse kohandamine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Atasanaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Darunaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Annuse kohandamine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Lopinaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 32% (↑ 25...↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37...↑ 66)	Annuse kohandamine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Lopinaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
NRTI-d		
Didanosiin/tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%.	Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Didanosiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Didanosiooni suurem süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete

		riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamist annuses 400 mg ööpäevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähenenud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on mitmes HIV-1 infektsiooni ravi kombinatsioonis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust.
Lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiil	Lamivudiin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% ... ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 ... ↓ 12) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 ... ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 ... ↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudiini ja emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ei tohi samaaegselt manustada (vt lõik 4.4)
Efavirens/ tenofoviirdisoproksiil	Efavirens: AUC: ↓ 4% (↓ 7 ... ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 ... ↑ 2) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 ... ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 ... ↑ 22) C _{min} : NC	Efavirensi annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
B-hepatiidi viiruse (HBV) vastased ravimid		
Adefoviirdipivoksiil/ tenofoviirdisoproksiil	Adefoviirdipivoksiil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 ... ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 ... ↓ 0) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 ... ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 ... ↑ 6) C _{min} : NC	Adefoviirdipivoksiili ning emtritsitabiini ja tenofoviiri kombinatsiooni ei tohi samaaegselt 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 ... ↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54 ... ↑ 84) C _{min} : ↑ 118% (↑ 91 ... ↑ 150) Sofosbuviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 34 ... ↑ 49) Atasanaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% (↑ 45 ... ↑ 84) Ritonaviir:	Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegselt manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegselt manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 ... ↑ 64) Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 ... ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 ... ↑ 57)</p>	<p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).</p>
<p>Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 ... ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 ... ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 ... ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 ... ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 ... ↑ 70)</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).</p>
<p>Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 ... ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 ... ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 ... ↑ 24) Sofosbuviir: 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 ... ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 ... ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 ... ↑ 197)</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).</p>
<p>Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) +</p>	<p>Ledipasviir: AUC: ↔</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri</p>

emtritsitabiin/rilpiviiriin/ tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuviiir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpiviiriin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 ... ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91% (↑ 74 ... ↑ 110)	kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Ledipasviir/sofosbuviiir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² 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 ... ↑ 71) C _{max} : ↑ 61% (↑ 51 ... ↑ 72) C _{min} : ↑ 115% (↑ 105 ... ↑ 126)	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
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-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 37 ... ↑ 49) Velpatasviir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 ... ↑ 164) C _{max} : ↑ 55% (↑ 41 ... ↑ 71) C _{min} : ↑ 301% (↑ 257 ... ↑ 350) Atasanaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39% (↑ 20 ... ↑ 61) Ritonaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29% (↑ 15 ... ↑ 44)	Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas 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

	<p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 ... ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 ... ↑ 48)</p>	neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).
<p>Sofosbuviir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 ... ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 ... ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 ... ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 ... ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 ... ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 ... ↑ 59)</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiri/velpatasviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>
<p>Sofosbuviir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinaviir/ritonaviir (800 mg/200 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 ... ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 ... ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 ... ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 ... ↑ 85)</p> <p>Lopinaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 ... ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiri/velpatasviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid.</p> <p>Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>
Sofosbuviir/velpatasviir	Sofosbuviir:	Annuse korrigeerimine ei ole

<p>(400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviir (400 mg b.i.d) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 ... ↑ 48) Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 ... ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 ... ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 ... ↑ 79)</p>	<p>soovitav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).</p>
<p>Sofosbuviir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 ... ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 ... ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 ... ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 ... ↓ 48) Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 ... ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 ... ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 ... ↑ 143)</p>	<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine vähendab eeldatavalt velpatasviiri plasmakontsentratsiooni. Sofosbuviiri/velpatasviiri ja efavirensi sisaldavate raviskeemide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.</p>
<p>Sofosbuviir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviir: 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}: ↔</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).</p>

	<p>C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 ... ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 ... ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 ... ↑ 92)</p>	
<p>Sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.)³ + darunaviir (800 mg q.d.) + ritonaviir (100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviir: 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 %</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4)</p>
<p>Sofosbuviir (400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 ... ↑ 10) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 ... ↑ 16) Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 ... ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.</p>
<p>Ribaviriin/tenofoviirdisoproksiil</p>	<p>Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 ... ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 ... ↑ 1) C_{min}: NC</p>	<p>Ribaviriini annuse korrigeerimine ei ole vajalik.</p>
<p>Herpesviirusvastased ravimid</p>		
<p>Famtsükloviir/emtritsitabiin</p>	<p>Famtsükloviir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 ... ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 ... ↑ 11)</p>	<p>Famtsükloviiri annuse korrigeerimine ei ole vajalik.</p>

	C _{min} : NC Emtritsitabiin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 ... ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 ... ↑ 1) C _{min} : NC	
Mükobakterivastased ained		
Rifampitsiin/tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 ... ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 ... ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 ... ↓ 9)	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Norgestimaat/etüüülöstradiool/ tenofoviirdisoproksiil	Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 ... ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 ... ↑ 24) C _{min} : NC Etüüülöstradiool: AUC: ↓ 4% (↓ 9 ... ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 ... ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 ... ↑ 6)	Norgestimaadi/etüüülöstradiooli annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Takroliimus/ tenofoviirdisoproksiil/ emtritsitabiin	Takroliimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 ... ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 ... ↑ 9) C _{min} : NC Emtritsitabiin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 ... ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 ... ↓ 5) C _{min} : NC Tenofoviir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 ... ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 ... ↑ 27) C _{min} : NC	Takroliimuse annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID		
Metadoon/tenofoviirdisoproksiil	Metadoon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 ... ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 ... ↑ 14) C _{min} : NC	Metadooni annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

NC = ei ole arvatatud.

N/A = ei kohaldata.

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

² Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

³ Uuring viidi läbi täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioon, mida eeldatakse HCV-infektsiooniga 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 emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutamist raseduse ajal kaaluda, kui see on vajalik.

Imetamine

On ilmnunud, et emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad rinnapiima. Andmed emtritsitabiini ja tenofoviiri toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Seetõttu ei tohi emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kasutada rinnaga toitmise ajal.

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

Fertiilsus

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni toime kohta inimestele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita tenofoviirdisoproksiili või emtritsitabiini kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiente tuleb siiski teavitada sellest, et ravi ajal nii tenofoviirdisoproksiili kui ka emtritsitabiiniga on teatatud peeringlusest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

HIV-1 infektsioon: avatud randomiseeritud täiskasvanutel läbi viidud kliinilises uuringus (GS-01-934, vt lõik 5.1) kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, mis loeti võimalikult või tõenäoliselt seotud emtritsitabiini ja/või tenofoviirdisoproksiiliga, olid iiveldus (12%) ja kõhulahtisus (7%).

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ohutusprofiilid olid selles uuringus samad nagu eelnevalt saadud kogemuste põhjal eraldi manustatud koostisosadel manustamisel koos teiste retroviirusevastaste toimeainetega.

Kokkupuute-eelne profülaktika: kahes randomiseeritud platseebo kontrollrühmaga uuringus (iPrEx, Partners PrEP), kus 2830 ilma HIV-1 infektsioonita täiskasvanut sai emtritsitabiini ja tenofoviiri kombinatsiooni üks kord ööpäevas kokkupuute-eelseks profülaktikaks, ei tuvastatud uusi emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni kõrvaltoimeid. Patsientide jälgimise mediaankestus oli vastavalt 71 ja 87 nädalat. Kõige sagedasem kõrvaltoime, millest teatati emtritsitabiini ja tenofoviiri kombinatsiooni rühmas uuringus iPrEx, oli peavalu (1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Tabel 3: Kliinilisel uuringul ja turuletulekujärgsetel kogemustel põhinevate emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni komponentidega seostatavate kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Emtritsitabiin	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>		
Sage:	neutropeenia	
Aeg-ajalt:	aneemia ²	
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>		
Sage:	allergiline reaktsioon	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>		
Väga sage:		hüpfosfateemia ¹
Sage:	hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia	
Aeg-ajalt:		hüpokaleemia ¹
Harv:		laktatsidoos
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>		
Sage:	unetus, ebaharilikud unenäod	
<i>Närvisüsteemi häired:</i>		
Väga sage:	peavalu	peeringlus
Sage:	peeringlus	peavalu
<i>Seedetrakti häired:</i>		

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

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

² Emtritsitabiini manustamisel lastele esines sageli aneemiat ja väga sageli naha värvuse muutust (suurenenud pigmentatsioon).

³ See kõrvaltoime esines turuletulekujärgsel jälgimisel, kuid seda ei täheldatud emtritsitabiini randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes HIV-ga täiskasvanutel või 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: emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon võib põhjustada neerukahjustust, mistõttu on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Tavaliselt lahenes või paranes neerude proksimaalne tubulopaatia pärast tenofoviirdisoproksiili ravi katkestamist. Mõnedel HIV-1 infektsiooniga patsientidel ei lahenenud kreatiniini kliirensi vähenemine siiski täielikult, vaatamata tenofoviirdisoproksiiliga ravi katkestamisele. Neerukahjustuse riskiga patsientidel (sellised patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskitegurid, kaugelearenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäielikuks taastumiseks vaatamata tenofoviirdisoproksiiliga ravi katkestamisele (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 tenofoviirdisoproksiiliga ravi 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 teatatud ka autoimmuunhäiretest (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit), 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 juhtudest, eriti patsientidel, kellel esinevad üldtunnustatud riskitegurid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Lapsed

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

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

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

Uuringus GS-US-104-0352 said 89 HIV-1 nakkusega last mediaanvanuses 7 aastat (vahemik 2 kuni 15 aastat) tenofoviirdisoproksiili mediaankestusega 331 nädalat. Kaheksa patsienti 89-st (9%) katkestas ravi renaalsete kõrvaltoimete tõttu. Viie uuritava (5,6%) laboratoorsed leiud vastasid kliiniliselt proksimaalsele renaalsele tubulopaatiale, neist 4 lõpetasid ravi tenofoviirdisoproksiiliga. Seitsmel patsiendil oli hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) vahemikus 70...90

ml/min/1,73 m². Neist 3 patsiendil tekkis ravi ajal kliiniliselt oluline GFR-i vähenemine, mis pärast tenofoviirdisoproksiiliga ravimise lõpetamist paranes.

Teised patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid: tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu kõigil emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga ravitaval neerukahjustusega täiskasvanutel on soovitatav jälgida hoolikalt neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Teva kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega lastel ei ole soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist: HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast ravi lõpetamist ilmnenud hepatiidinähtude sümptomaatika kui ka laboratoorsete analüüside põhjal (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Hemodialüüsi teel on eemaldatav kuni 30% emtritsitabiini ja ligikaudu 10% tenofoviiri annusest. Ei ole teada, kas tenofoviiri või emtritsitabiini 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 nukleosiidanaloo. Tenofoviirdisoproksiil muudetakse *in vivo* tenofoviiriks, adenosinmonofosfaadi nukleosiidmonofosfaadi (nukleotiid) analoogiks. Nii tenofoviiril kui ka emtritsitabiinil on spetsiifiline toime inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1 ja HIV-2) ning B-hepatiidi viiruse (HBV) suhtes.

Emtritsitabiin ja tenofoviir fosforülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt vastavalt tenofoviirdifosfaadiks ja emtritsitabiinrifosfaadiks. *In vitro* uuringutes on näidatud, et nii tenofoviir kui ka emtritsitabiin 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 viirusevastast toimet. Aditiivseid kuni sünergistilisi toimeid täheldati uuringutes kombinatsioonis proteaasi inhibiitorite ja koos HIV-pöördtranskriptaasi inhibeerivate nukleosiidi ja mittenukleosiidi analoogidega.

Resistentsus

In vitro: resistentsust on täheldatud *in vitro* ja mõnedel HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mis on tingitud M184V/I mutatsioonide arenemisest emtritsitabiini või K65R mutatsioonide arenemisest tenofoviiri ravi korral. Emtritsitabiiniresistentsetel M184V/I mutatsiooniga viirustel on ristuv resistentsus lamivudiini suhtes, kuid säilib tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes. K65R mutatsiooni võib täheldada ka abakaviiri või didanosini kasutamisel ja see vähendab tundlikkust nende toimeainete suhtes 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.

HIV-1 in vivo ravi: avatud randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) retroviirusevastast ravi varem mitte saanud patsientidega teostati plasma HIV-1-isolaatide genotüpiseerimine kõikidel patsientidel, kellel tehti kindlaks HIV RNA tase > 400 koopiat/mL 48., 96. või 144. nädalal või uuringuravimi manustamise varajase katkestamise hetkel. 144. nädala seisuga olid tulemused järgmised:

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

In vivo – kokkupuute-eelne profülaktika: ilma HIV-1 infektsioonita isikute vereplasma proove kahest kliinilisest uuringust (iPrEx ja Partners PrEP) analüüsiti HIV-1 nelja teisendi suhtes, millel avaldus aminohappe asendusi (st K65R, K70E, M184V ja M184I), mis võivad osutada tenofoviiri või emtritsitabiini resistentsusele. Kliinilises uuringus iPrEx ei tuvastatud HIV-1 teisendeid, 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 ja tenofoviirdisoproksiili rühmas ja 1 isikul 8-st platseeborühmas.

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

Kliinilised andmed

HIV-1 infektsiooni ravi: avatud randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) manustati retroviirusevastast ravi varem mitte saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientidele kas emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi (n = 255) üks kord ööpäevas või lamivudiini ja zidovudiini fikseeritud kombinatsiooni kaks korda ööpäevas ja efavirensi üks kord ööpäevas (n = 254). Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili grupi patsientidele anti emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ja efavirensi 96.-st kuni 144. nädalani. Plasma HIV-1 RNA ja

CD4 arvu algväärtuste mediaanid olid randomiseeritud gruppides sarnased (HIV-1 RNA 5,02 ja 5,00 log₁₀ koopiat/ml ning CD4 arv 233 ja 241 raku/mm³). Käesoleva uuringu esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli saavutada ja säilitada kinnitust leidnud HIV-1 RNA kontsentratsioonid < 400 koopiat/ml 48 nädala vältel. Efektiivsuse sekundaarne analüüs 144 nädala vältel sisaldas patsientide osakaalu, kellel oli HIV-1 RNA kontsentratsioon < 400 koopiat/ml või < 50 koopiat/ml ja muutust võrreldes CD4 rakkude arvu algväärtusega.

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

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

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

* Emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi saavatele patsientidele anti 96.-st 144. nädalani emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ja efavirensi.

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

a: Van Eltereni test

Kliinilises randomiseeritud uuringus (M02-418) sai 190 retroviirusevastast ravi varem mitte saanud täiskasvanut üks kord ööpäevas raviks emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonis lopinaviiri/ritonaviiriga, mida manustati üks või kaks korda ööpäevas. 48 nädala pärast oli patsientide protsent, kellel saavutati HIV-1 RNA tase < 50 koopiat/ml lopinaviiri/ritonaviiri, üks kord ööpäevas manustamisel 70% ja kaks korda ööpäevas manustamisel 64%. Keskmised muutused CD4 rakkude arvus võrreldes algväärtusega olid vastavalt +185 raku/mm³ +196 raku/mm³.

Piiratud kliiniline kogemus patsientidel, kellel on nii HIV- kui ka HBV-infektsioon, osutab, et emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kasutamine retroviirusevastases kombineeritud ravis

HIV-infektsiooni kontrollimiseks vähendab HBV DNA-d (vähemine vastavalt 3 log₁₀ või 4...5 log₁₀) (vt lõik 4.4).

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

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

	Platseebo (n = 1248)	Emtritsitabiini ja tenofoviiri kombinatsioon (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 esteraasi uriinis positiivne, N (%)	22 (2)	23 (2)

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

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

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

	Platseebo	Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon	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 vähenemine (95% CI) ^b	52% (28%, 68%)		

^a P-väärtused logaritmilise astaktesti 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, st ilmneb perioodil pärast algväärtuste määramist kuni esimese ravijärgse visiidini (ligikaudu 1 kuu pärast viimast uuringuravimi väljajagamist).

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

Kohort	Tuvastatud ravim	Tuvastamata ravim	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 topeltpimedast raviperioodist kuni 8-nädalase jälgimisperioodi lõpuni. Ainsates proovides, mis saadi emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni randomiseerimise läbinud isikutelt, hinnati tuvastatava plasma või rakusiseste tenofoviirdisoproksiil DP-tasemetes suhtes.

Kliinilise uuringuga Partners PrEP (CO-US-104-0380) hinnati emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni, 245 mg tenofoviirdisoproksiili või platseebot 4758 ilma HIV-infektsioonita isikul Keeniast või Ugandast, kes olid serodiskordantses 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)	Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon (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)			
Uuringupartneriga abielus	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Uuringupartneriga kooselatud aastad	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Mitu aastat on diskordantsusest oldud teadlik	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

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

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

	Platseebo	Tenofoviirdisoproksiil 245 mg	Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon
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	
	Juhtum	Kohort	Riski suhteline vähenemine (95% CI)	p-väärtus
FTC/tenofoviir-disoproksiili 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 alamuringus osalejad^b				
Ravijärgimuse alamuring	Platseebo	Tenofoviirdisoproksiil 245 mg +emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon	Riski suhteline vähenemine (95% CI)	p-väärtus
Serokonversioonid/N ^b	14/404 (3.5%)	0/745 (0%)	100% (87%; 100%)	< 0,001

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

^b Alamuringus osalejate ravijärgimust jälgiti aktiivselt (nt tehti ette teatamata koduviite ja loeti üle tabletid) ning nad said nõustamist uuringuravimi võtmise järjepidevuse parandamiseks.

Lapsed

Lastel ei ole kliinilisi uuringuid emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooniga tehtud.

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

Emtritsitabiini uuringud

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

Tenofoviirdisoproksiili uuringud

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

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

Uuringus GS-US-104-0352 randomiseeriti 97 varem ravi saanud, stavudiini või zidovudiini sisaldava raviskeemiga stabiilses viroloogilises supressioonis patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat sama 48 nädala vältel stavudiini või zidovudiini asemel tenofoviirdisoproksiili (n = 48) või jätkama endise

raviskeemiga (n = 49). 48. nädalal oli tenofoviirdisoproksiili ravirühmast 83%-l ja stavudiini või zidovudiini ravirühmast 92%-l patsientidest HIV-1 RNA kontsentratsioon < 400 koopiat/ml. Erinevust patsientide osakaalus, kellel 48. nädalaks säilis kontsentratsioon < 400 koopiat/ml, mõjutas peamiselt suurem ravi katkestamiste arv tenofoviirdisoproksiili ravirühmas. Puuduvaid andmeid välja jättes oli 48. nädalal HIV-1 RNA kontsentratsioon < 400 koopiat/ml 91% patsientidest tenofoviirdisoproksiili ravirühmas ja 94% patsientidest stavudiini või zidovudiini ravirühmas.

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

Uuringus GS-US-104-0352 osalemise katkestas tenofoviirdisoproksiili saanud 89-st lapsest 8 (9,0%) renaalsete kõrvaltoimete tõttu. Viie uuritava (5,6%) laboratoorsed leiud vastasid kliiniliselt proksimaalsele renaalsete tubulopaatiale, neist 4 lõpetasid ravi tenofoviirdisoproksiiliga (mediaan tenofoviirdisoproksiili ekspositsioon 331 nädalat).

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus HIV-1 infektsiooni ravis lastel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud. Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga HIV-1 infektsiooni ravis ja kokkupuute-eelses profülaktikas läbi viidud uuringute tulemused laste või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

Eakad

Eakatel (üle 65-aastastel) ei ole tenofoviiri või emtritsitabiiniga farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud.

Sugu

Emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika on meessoost ja naissoost patsientidel sarnane.

Etniline kuuluvus

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

Lapsed

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

Neerukahjustus

Saadaval on piiratud andmed emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika kohta neerukahjustusega patsientidel pärast eraldi preparaadidena manustamist samaaegselt või manustamist emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioonina. Farmakokineetilised näitajad määrati peamiselt eraldi pärast 200 mg emtritsitabiini või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordsete annuste manustamist ilma HIV-infektsioonita patsiendile, kellel esines erineva raskusastme neerukahjustus. Neerukahjustuse raskusaste defineeriti vastavalt kreatiniini kliirensi (CrCl) algväärtusele (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 (%CV) ravimi süsteemne kontsentratsioon veres suurenes väärtuselt 12 (25%) mikrogrammi•h/ml normaalse neerufunktsiooniga isikute puhul väärtusteni 20 (6%)

mikrogrammi•h/ml, 25 (23%) mikrogrammi•h/ml ja 34 (6%) mikrogrammi•h/ml vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel. Tenofoviiri keskmine (%CV) ravimi süsteemne kontsentratsioon veres suurenes väärtuselt 2185 (12%) nanogrammi•h/ml normaalse neerufunktsiooniga patsientide puhul väärtusteni 3064 (30%) nanogrammi•h/ml, 6009 (42%) nanogrammi•h/ml ja 15 985 (45%) nanogrammi•h/ml vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel.

Arvatakse, et emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni manustamisintervalli pikendamine mõõduka neerukahjustusega HIV-1 nakkusega patsientidel annab kõrgema maksimaalse kontsentratsiooni ja väiksema minimaalse (C_{min}) kontsentratsiooni võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Hemodialüüsi vajavatel lõpp-stadiumis neeruhaigusega (*End-Stage Renal Disease* - ESRD) isikutel suurenes dialüüsivaheline ravimi süsteemne kontsentratsioon veres emtritsitabiini puhul 72 tunni jooksul väärtuseni 53 (19%) mikrogrammi•h/ml ja tenofoviiri puhul 48 tunni jooksul väärtuseni 42 857 (29%) nanogrammi•h/ml.

Tenofoviirdisoproksiili ohutuse, viirusvastase toime ja farmakokineetika hindamiseks manustatuna koos emtritsitabiiniga HIV-infektsiooniga ja neerukahjustusega patsientidele viidi läbi väike kliiniline uuring. Alarühmas, kus kreatiniini kliirens oli 50...60 ml/min ja patsiendid said ravimit üks kord ööpäevas, suurenes tenofoviiri süsteemne biosaadavus 2...4 korda ning halvenes neerufunktsioon.

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

Maksakahjustus

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni farmakokineetikat maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Emtritsitabiini farmakokineetikat ei ole uuritud erineva raskusastmega maksapuudulikkusega, ilma HBV-infektsioonita isikutel. Üldiselt oli emtritsitabiini farmakokineetika HBV-infektsiooniga isikutel sarnane tervete isikute ja HIV-infektsiooniga isikute omale.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Tenofoviirdisoproksiil: tenofoviirdisoproksiili farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes, kus manustati raviannustele sarnaseid või suuremaid annuseid rottidele, koertele ja ahvidele, saadi tulemusi, mis võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised, sh toksilised toimed neerudes ja luudes ning seerumi fosfaadisalduse vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemisena (rottidel ja koertel). Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel esines luutoksilisust ≥ 5 -kordselt lastele või täiskasvanud patsientidele ettenähtud kontsentratsioone ületavate tasemete juures; noortel nakatunud ahvidel esines luutoksilisust ülisuurte subkutaansel manustamisel saadud kontsentratsioonide juures (≥ 40 -kordsed inimpatsiendi annused). Uuringud rottide ja ahvidega osutasid toimeainega seotud fosfaadi imendumise vähenemisele sooles koos võimaliku LMT sekundaarse vähenemisega.

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

Kartsinogeensuse uuringud suukaudse manustamisega rottidele ja hiirtele näitasid ainult väheseid 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 tenofoviirdisoproksiil emaslooma toksilisust põhjustavates annustes peri- ja postnataalse toksilisuse uuringutes järglaste elulemusindeksit ja kehamassi.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mannitool
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Väheasendatud hüdroksüpropüütselluloos (E463)
Hüpromelloos (E464)
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate:

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blister: 2 aastat
HDPE pudel: 2 aastat

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg

HDPE pudel

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmakordset avamist: 30 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blistrid: Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalblistris, niiskuse eest kaitstult.
Pudelid: Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blistrid

OPA/alumiinium/PVC – alumiinium blister

OPA/alumiinium/PE+kuivatusaine – alumiinium/PE blister

Pakendi suurused 30, 30 (30x1) ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Lapsekindla korgiga HDPE pudelid

100 ml valge läbipaistmatu kõva seinaga HDPE pudel, 38 mm polüpropüleenist (PP) korgiga, sisaldab 3 g kuivatusainepakikest.

100 ml valge läbipaistmatu kõva seinaga HDPE pudel, 38 mm polüpropüleenist (PP) korgiga, sisaldab 4 g molekulaarsõela.

Pakendi suurused 30 ja 90 (3x30) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

913516

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.07.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.11.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2021