

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (vastab 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraadile või 136 mg tenofoviirile).

INN: *Emtricitabimum, tenofovirum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab kuni 9,53 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsiooni ravi

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 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

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

Neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili võib kasutada ainult patsientidel, kelle kreatiini kliirens (CrCl) on < 80 ml/min ning võimalik kasu on suurem võimalikest ohtudest. Vt tabel 1.

Tabel 1. Annustamissoovitused neerukahjustusega täiskasvanutel

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

Neerufunktsiooni kahjustusega lapsed

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne. Emtricitabine/Tenofovir Zentiva tablette on soovitatav manustada koos toiduga.

Õhukese polümeerikattega 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.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

HIV-i ülekandumine

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahaarumise retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse sugulisel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid HIV ülekandumise vältimiseks nakatunud isikutelt vastavalt riiklikele juhenditele.

HIV-1 viiruse mutatsioonidega patsiendid

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

HIV-1 infektsiooni üldine ennetusstrateegia

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil ei ole alati tõhus HIV-1 viiruse saamise ennetamisel. Kaitse tekkimise algus pärast emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ravi alustamist ei ole teada.

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

Resistentsuse tekkimise oht tuvastamata HIV-1 infektsiooni korral

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

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil üksi ei toimi HIV-1 täieliku ravirežiimina ja tuvastamata HIV-1 infektsiooniga isikutel, kes on võtnud ainult emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili, 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 Zentiva kasutamine edasi lükata vähemalt üheks kuuks ja enne Emtricitabine/Tenofovir Zentiva kasutamise hakkamist kokkupuute-eelseks profülaktikaks tuleb HIV-1 staatus uuesti kinnitada.

Ravijärgimuse olulisus

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

B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsiendid

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

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

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

Tenofoviirdisoproksiil on näidustatud HBV-infektsiooni raviks ja emtritsitabiinil on tõendatud HBV-vastast toimet farmakodünaamilistes uuringutes, kuid emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ohutust ja efektiivsust ei ole HBV-infektsiooniga patsientidel eraldi uuritud.

Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga ravi katkestamine HBV-nakkusega patsientidel võib olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. HBV-nakkusega patsiente, kellel katkestatakse ravi Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga, 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

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

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga HIV-1 infektsiooniga patsientidel esineb retroviirusvastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksakahjustusi ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

Toime neerudele

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

Neerufunktsiooni jälgimine

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

Ilma neeruhaiguse riskifaktoriteta isikutel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (kreatiini kliirensit ja seerumi fosfaati) kahe kuni nelja ravinädala 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 käsitus HIV-1 infektsiooniga patsientidel

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) või kreatiini kliirens langeb < 50 ml/min ükskõik millisel emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga ravitaval 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 emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga tuleb kaaluda patsientidel, kelle kreatiini kliirens on langenud < 50 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus langenud < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Ravi katkestamise vajadust emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva languse korral, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ohutust neerudele neerukahjustusega HIV-1 infektsiooniga patsientidel (kreatiini kliirens < 80 ml/min) on uuritud väga vähe. HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kelle kreatiini kliirens on 30...49 ml/min, on soovitatav kohandada manustamisintervalli (vt lõik 4.2). Piiratud andmed kliinilisest uuringust on näidanud, et manustamisintervalli pikendamine ei ole optimaalne ning võib suurendada toksilisust ja muuta ravivastuse ebapiisavaks. Väikeses kliinilises uuringus ilmnes ka, et alarühmas, kuhu kuulusid patsiendid kreatiini kliirensiga 50...60 ml/min ning kellele manustati tenofoviirdisoproksiili koos emtritsitabiiniga iga 24 tunni järel, oli tenofoviiri süsteemne saadavus 2...4 korda suurem ja neerufunktsioon halvenes (vt lõik 5.2). Kui Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga ravitakse patsiente, kelle kreatiini kliirens on < 60 ml/min, tuleb seetõttu kasu ja riski suhet hoolikalt hinnata ja neerufunktsiooni hoolega jälgida. Lisaks tuleb hoolega jälgida kliinilist ravivastust nendel patsientidel, kellele manustatakse emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili pikendatud manustamisintervalliga. Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens < 30 ml/min) ja hemodialüüsi vajavatel patsientidel, sest sobiv annuse vähendamine ei ole saavutatav kombineeritud tabletiga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni käsitus kokkupuute-eelse profülaktika ajal

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ei ole uuritud HIV-1 infektsioonita inimestel, kellel kreatiini kliirens on < 60 ml/min ja seetõttu ei soovitata seda sellel patsientide rühmal kasutada. Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) või kreatiini kliirens langeb < 60 ml/min ükskõik millisel emtritsitabiin/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). Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda patsientidel, kelle kreatiini kliirens on langenud < 60 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus langenud < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamise katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Toime luudele

Luukahjustused (mis soodustavad luumurdude teket) võivad olla seotud neerude proksimaalse tubulopaatia (vt lõik 4.8). Luukahjustuse kahtluse korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

HIV-1 infektsiooni ravi

144 nädalat kestnud kontrollrühmaga läbi viidud kliinilises uuringus, mis võrdles tenofoviirdisoproksiili stavudiiniga kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga retroviirusvastast ravi varem mitte saanud patsientidel, täheldati mõlemas ravirühmas reieluukaela ja lülisamba luu mineraalse tiheduse (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 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. Suure luumurruriskiga osteoporoosiga patsientidel tuleb kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Kokkupuute-eelne profülaktika

Kliinilistes uuringutes HIV-1-ga mittentakunud isikutel täheldati LMT vähest vähenemist. 498 mehega läbiviidud uuringus oli emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili profülaktikaks saavatel meestel (n = 247) võrreldes platseebot saavate meestega (n = 251) 24. nädalaks reieluukaela, selgroo, lülisamba ja põõrli 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. Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili pikaajaliste mõjude kohta neerudele ja luudele andmed puuduvad, kui seda kasutatakse kokkupuute-eelseks profülaktikaks mittentakunud noorukitel (vt lõik 5.1). Lisaks ei saa täiesti kindel olla nefrotoksilise toime pöördumises pärast tenofoviirdisoproksiili ravi katkestamist HIV-1 infektsiooni korral või pärast emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamise lõpetamist kokkupuute-eelseks profülaktikaks.

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

Kui Emtricitabine/Tenofovir Zentiva't 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 Emtricitabine/Tenofovir Zentiva 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

Enne HIV-1 ravi või kokkupuute-eelse profülaktika alustamist Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga tuleb hinnata neerufunktsiooni (kreatiniini kliirensit ja seerumi fosfaadisisaldust) ja ravi ajal tuleb neid jälgida nagu täiskasvanuid (vt ülal).

Neerufunktsiooni käsitlus

Kui emtritsitabiin/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 Emtricitabine/Tenofovir Zentiva kasutamise katkestamist. Emtricitabine/Tenofovir Zentiva kasutamise katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva halvenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Koosmanustamine ja nefrotoksilise toime risk

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

Neerufunktsiooni kahjustus

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega alla 18-aastastel isikutel ei ole soovitatav (vt lõik 4.2).

Ravi ei tohi alustada neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja tuleb katkestada lastel, kellel ravi ajal emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga tekib neerufunktsiooni kahjustus.

Toime luudele

Tenofoviirdisoproksiili kasutamine 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 Emtricitabine/Tenofovir Zentiva kasutamise ajal tuvastatud või kahtlustatakse luukahjustusi, tuleb konsulteerida endokrinoloogi ja/või nefroloogiga.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu 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 (hüpertoonia, krambid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

Oportunistlikud infektsioonid

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili või ükskõik millist teist retroviirusvastast ravi saavatel HIV-1 infektsiooniga patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-1 infektsiooniga seotud tüsistused ning seetõttu peavad need patsiendid jääma HIV-iga seotud haiguste ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassiindeksi), on teatatud haiguse esinemisest eeskätt kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviirusvastast kombineeritud

ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesevalu, -jäikus või liikumisraskused.

Samaaegne manustamine teiste ravimitega

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

Tenofoviirdisoproksiiliga ravitavatel neerukahjustuse riskifaktoritega HIV-1 infektsiooniga patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui Emtricitabine/Tenofovir Zentiva't manustatakse koos MSPVA-dega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

Neerukahjustuse suuremast riskist on teatatud HIV-1 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-1 infektsiooniga patsientidel tuleb hoolikalt hinnata tenofoviirdisoproksiili manustamist koos võimendatud proteaasi inhibiitoriga.

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

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

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

Tenofoviirdisoproksiili ohutus manustamisel koos ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbusviiri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole kindlaks tehtud. Arvesse tuleb võtta samaaegse manustamise võimalikku riski ja kasu suhet, eriti kõrgeenenud neerukahjustuse riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbusviiri/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/tenofoviirdisoproksiili manustatakse koos kolmanda nukleosiidi analoogiga.

Eakad

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

Abiained

Ravim 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.

Emtricitabine/Tenofovir Zentiva sisaldab emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili, mistõttu võivad Emtricitabine/Tenofovir Zentiva kasutamisel ilmneda mis tahes koostoimed, mida on täheldatud nimetatud toimeainete eraldi manustamisel. Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Emtritsitabiini ja tenofoviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetikat ei mõjutanud emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili koos või kummagi ravimi eraldi manustamine.

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

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

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

Didanosiin

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

Neerude kaudu erituvad ravimid

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

Peab vältima Emtricitabine/Tenofovir Zentiva kasutamist samaaegselt nefrotoksiliste ravimitega või vahetult pärast neid. Sellised ravimid on näiteks (kuid mitte ainult) aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsükloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2 (vt lõik 4.4).

Muud koostoimed

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud Emtricitabine/Tenofovir Zentiva või 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 Emtricitabine/Tenofovir Zentiva või selle üksiku(te) toimeaine(te) ning teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
<i>Retroviirusvastased ravimid</i>		
<i>Proteaasi inhibiitorid</i>		

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Atasanaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atasanaviir: AUC: ↓ 25% (↓ 42...↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50...↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46...↑ 10) Tenofoviir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suurem süsteemne saadavus võib põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Atasanaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Darunaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suurem süsteemne saadavus võib põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, sh neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Lopinaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 32% (↑ 25...↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37...↑ 66)	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Tenofoviiri suurem süsteemne saadavus võib põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvalnähte, 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%.	Emtricitabine/Tenofovir Zentiva 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 teatatud pankreatiidist ja laktatsidoosist, 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. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmes testitud kombinatsioonis.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
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 Emtricitabine/Tenofovir Zentiva't ei tohi koos 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 ja Emtricitabine/Tenofovir Zentiva't ei tohi koos manustada (vt lõik 4.4).
C-hepatiidi viiruse (HCV) vastased ravimid		
Ledipasviir/sofosbuviiir (90 mg/400 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviir: AUC: ↑ 96% (↑ 74...↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54...↑ 84) C _{min} : ↑ 118% (↑ 91...↑ 150) Sofosbuviiir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 34...↑ 49) Atasanaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% (↑ 45...↑ 84) Ritonaviir: 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)	Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurem süsteemne saadavus võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
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>Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↓ 27% (↓ 35...↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48...↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34...↑ 63)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>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 suurem süsteemne saadavus võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).</p>
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasviir: AUC: ↓ 34% (↓ 41...↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41...↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43...↑ 24)</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 98% (↑ 77...↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56...↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137...↑ 197)</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole soovitav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviiriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuviir: 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)	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviir: 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).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37...↑ 49)</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↑ 142% (↑ 123...↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41...↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257...↑ 350)</p> <p>Atasanaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20...↑ 61)</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15...↑ 44)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43...↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31...↑ 48)</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutus samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↓ 28% (↓ 34...↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46...↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35...↓ 11)</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, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutus samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinaviir/ritonaviir (800 mg/200 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: 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, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutus samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviir (400 mg b.i.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegraviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58...↑ 48)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34...↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39...↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61...↑ 79)</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>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% (↑ 14...↑ 67) GS-331007 ² : 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)	Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine vähendab eeldatavalt velpatasviiri plasmakontsentratsiooni. Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi sisaldavate raviskeemide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34...↑ 46) C _{max} : ↑ 44% (↑ 33...↑ 55) C _{min} : ↑ 84% (↑ 76...↑ 92)	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunaviir (800 mg q.d.) + ritonaviir (100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilapreviir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhäireid. Tenofoviirdisoproksiili ohutus samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviir või kobitsistaat) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>
Sofosbuviiir (400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40...↑ 10) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30...↑ 16)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8...↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Ribaviriin/tenofoviirdisoproksiil	<p>Ribaviriin: AUC: ↑ 26% (↑ 20...↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11...↑ 1) C_{min}: NC</p>	Ribaviriini annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Herpesviirusvastased ravimid		

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Famtsükloviir/emtritsitabiin	Famtsükloviir: AUC: ↓ 9% (↓ 16...↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22...↑ 11) C _{min} : NC Emtritsitabiin: AUC: ↓ 7% (↓ 13...↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20...↑ 1) C _{min} : NC	Famtsükloviiri annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Mükobakterivastased ained		
Rifampitsiin/tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviir: AUC: ↓ 12% (↓ 16...↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22...↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12...↓ 9)	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
SUUKAUDESED KONTRATSEPTIIVID		
Norgestimaat/etüüülöstradiol/tenofoviirdisoproksiil	Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32...↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27...↑ 24) C _{min} : NC Etüüülöstradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9...↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13...↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9...↑ 6)	Norgestimaadi/etüüülöstradioli 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.

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 eksoptsioon, mida eeldatakse HCV-infektsiooniga patsientidelt.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Tenofoviirdisoproksiil

Kirjanduses on andmeid, et tenofoviirdisoproksiili ekspositsioon raseduse kolmanda trimestri ajal vähendab HBV ülekandumise riski emalt lapsele, kui lisaks B-hepatiidi immunoglobuliini ja B-hepatiidi vaktsiini manustamisele lapsele antakse emale tenofoviirdisoproksiili.

Kolmes kontrollitud kliinilises uuringus manustati kokku 327 kroonilise HBV-infektsiooniga rasedale naisele alates 28. kuni 32. rasedusnädalast kuni 1 või 2 sünnitusjärgse kuuni üks kord ööpäevas tenofoviirdisoproksiili (245 mg); naised ja nende lapsed jälgiti kuni 12 sünnitusjärgse kuu jooksul. Nendest andmetest ei ilmnenud viiteid ohutusprobleemidele.

Imetamine

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

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

Fertiilsus

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili toime kohta inimestele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

HIV-1 infektsioon

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

Kokkupuute-eelne profülaktika

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

Kõrvaltoimete koondtabel

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt HIV-1 infektsiooniga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed, mida peeti vähemalt võimalikult emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili komponentide raviga seotuks, on loetletud tabelis 3 organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 3. Kliinilisel uuringul ja turuletulekujärgsetel kogemustel põhinevate emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili koostisosadega seostatavate kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Emtritsitabiin	Tenofoviirdisoproksiil
Vere ja lümfisüsteemi häired		
<i>Sage</i>	neutropeenia	
<i>Aeg-ajalt</i>	aneemia ²	
Immuunsüsteemi häired		
<i>Sage</i>	allergiline reaktsioon	
Ainevahetus- ja toitumishäired		
<i>Väga sage</i>		hüpofosfateemia ¹
<i>Sage</i>	hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia	
<i>Aeg-ajalt</i>		hüpokaleemia ¹
<i>Harv</i>		laktatsidoos
Psühhiaatrilised häired		
<i>Sage</i>	unetus, ebaharilikud unenäod	
Närvisüsteemi häired		
<i>Väga sage</i>	peavalu	pearinglus
<i>Sage</i>	pearinglus	peavalu
Seedetrakti häired		
<i>Väga sage</i>	kõhulahtisus, iiveldus	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
<i>Sage</i>	amülaasi (kaasa arvatud pankrease amülaasi) aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine seerumis, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia	kõhuvalu, kõhu paisumine, soolegaasid
<i>Aeg-ajalt</i>		pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired		
<i>Sage</i>	aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja/või alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, hüperbilirubineemia	transaminaaside aktiivsuse suurenemine
<i>Harv</i>		maksasteatoos, hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
<i>Väga sage</i>		lööve
<i>Sage</i>	vesivilliline lööve, mädavilliline lööve, makulopapuloosne lööve, lööve, sügelus, urtikaaria, naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) ²	
<i>Aeg-ajalt</i>	angioödeem ³	
<i>Harv</i>		angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
<i>Väga sage</i>	kreatiinkinaasi aktiivsuse tõus	
<i>Aeg-ajalt</i>		rabdomüolüüs ¹ , lihasnõrkus ¹
<i>Harv</i>		osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ^{1,3} , müopaatia ¹
Neerude ja kuseteede häired		
<i>Aeg-ajalt</i>		kreatiniinisalduse suurenemine, proteiinuuria, neerude proksimaalne tubulopaatia, sh Fanconi sündroom

Esinemissagedus	Emtritsitabiin	Tenofoviirdisoproksiil
<i>Harv</i>		neerupuudulikkus (äge ja krooniline), äge tubulaarne kroos, nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) ³ , nefrogeenne <i>diabetes insipidus</i>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
<i>Väga sage</i>		asteenia
<i>Sage</i>	valu, asteenia	

¹ See kõrvaltoime võib tekkida neerude proksimaalse tubulopaatia tagajärjel. Sellel ei loeta olevat selle haiguse puudumisel põhjuslikku seost tenofoviirdisoproksiiliga.

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

³ See kõrvaltoime esines turuletulekujärgsel jälgimisel, kuid seda ei täheldatud emtritsitabiini randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes HIV-iga 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

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

Laktatsidoos

Teatud 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 glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

Osteonekroos

Teatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kellel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviirusvastast kombineeritud ravi. Selle 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 kõrvaltoimete (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 infektsiooniga last mediaanvanuses 7 aastat (vahemik 2 kuni 15 aastat) tenofoviirdisoproksiili mediaankestusega 331 nädala vältel. Kaheksa patsienti 89-st (9%) katkestas uuringu ravimi neeru kõrvaltoimete tõttu. Viiel patsiendil (5,6%) vastasid laboratoorsed leiud kliiniliselt proksimaalse renaalse tubulopaatia tunnustele, neli nendest katkestas ravi tenofoviirdisoproksiiliga. Seitsmel patsiendil oli hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) vahemikus 70...90 ml/min/1,73 m². Neist kolmel 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 Emtricitabine/Tenofovir Zentiva'ga ravitaval neerukahjustusega täiskasvanutel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Emtricitabine/Tenofovir Zentiva kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega alla 18-aastastel isikutel ei ole soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

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

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast ravi lõpetamist ilmnenud nii kliinilised kui ka laboratoorseid tõendid hepatiidi kohta (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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb inimest jälgida toksilisuse 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 emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

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

Viirusvastane toime in vitro

Emtritsitabiini ja tenofoviiri kombineerimisel *in vitro* täheldati sünergistlikku viirusvastast toimet. Aditiivseid kui 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 didanosiiini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes. K65R mutatsiooni võib täheldada ka abakaviiri või didanosiiini 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.

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

- M184V/I mutatsioon tekkis 2/19 (10,5%) isolaatides, mida analüüsiti emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili/efavirensi rühma patsientidel ja 10/29 (34,5%) isolaatides, mida analüüsiti lamivudiini/zidovudiini/efavirensi rühmas (p-väärtus <0,05, Fisheri täpsustest, mis võrdleb emtritsitabiini+tenofoviirdisoproksiili rühma lamivudiini/zidovudiini rühmaga kõikide patsientide hulgas).
- Ükski analüüsitud viirustest ei sisaldanud K65R ega K70E mutatsioone.

- Genotüübiline resistentsus efavirensile, eelkõige K103N mutatsioonile, tekkis viiruses 13/19 (68%) patsientidest emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili/efavirensi rühmas ja 21/29 (72%) patsientidest võrdlusrühmas.

In vivo – kokkupuute-eelne profülaktika: Ilma HIV-1 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 teiseid, millel avalduks K65R, K70E, M184V või M184I, serokonversiooni ajal isikutel, kes nakatusid HIV-1-ga pärast uuringusse registreerumist. 3 isikul 10-st, kellel oli uuringusse registreerumisel äge HIV-infektsioon, tuvastati HIV-s M184I ja M184V mutatsioonid 2 isikul 2-st emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili rühmas ja 1 isikul 8-st platseeborühmas.

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

Kliinilised andmed

HIV-1 infektsiooni ravi

Avatud, randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) manustati retroviirusvastast ravi varem mitte saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientidele kas emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi (n=255) üks kord ööpäevas või lamivudiini ja zidovudiini, mida manustati kaks korda ööpäevas ja efavirensi üks kord ööpäevas (n=254). Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili rühma patsientidele manustati emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi 96.-st kuni 144. nädalani. Randomiseeritud rühmade uuringueelsete parameetrite mediaanväärtused olid sarnased: vereplasma HIV-1 RNA 5,02 ja 5,00 log₁₀ koopiat/ml ning CD4 arv 233 ja 241 rakk/mm³. Selle uuringu esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli saavutada ja säilitada HIV-1 RNA tõendatud kontsentratsioon <400 koopiat/ml 48 nädala vältel. Teisene efektiivsusanalüüs 144 nädala vältel hõlmas muuhulgas patsientide osakaalu HIV-1 RNA kontsentratsioonidega <400 koopiat/ml või <50 koopiat/ml ja CD4 rakkude arvu lähteväärtuse muutust.

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

Tabel 4. 48 ja 144 nädala efektiivsusandmed uuringust GS-01-934, milles HIV-1 infektsiooniga, varem retroviirusvastast ravi 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)

	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
p-väärtus	0,021**		0,082**	
% erinevus (95% CI)	9% (2%...17%)		8% (-1%...17%)	
CD4 rakkude arvu lähteväärtuse keskmine muutus (rakku/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 manustati 96.-st 144. nädalani emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi.

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

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

Kokkupuute-eelne profülaktika

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

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

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

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

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

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

	Platseebo	Emtritsitabiin/ tenofoviir- disoproksiil	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 astak testi järgi. URAI P-väärtused viitavad nullhüpoteesile, et efektiivsus erines alarühma kihtide vahel (URAI, mitte-URAI).

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

Tabel 7. Efektiivsus ja ravijärgimus uuringus CO-US-104-0288 (iPrEx, sobitatud juhtumi-kontrolli 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/tenofoviirdisoproksiili randomiseerimise läbinud isikutelt, hinnati tuvastatava plasma või rakusise tenofoviirdisoproksiil-DP-tasemetes suhtes.

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

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

	Platseebo (n = 1584)	Tenofoviir- disoproksiil 245 mg (n=1584)	Emtritsitabiin/ tenofoviir- disoproksiil (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-i serokonversiooni esinemissagedus on toodud tabelis 9. Meestel oli HIV-1 serokonversiooni määr 0,24/100 emtritsitabiini/tenofoviidisopoksiili ravi inimaasta kohta, naistel oli HIV-1 serokonversiooni määr 0,95/100 emtritsitabiini/tenofoviidisopoksiili ravi inimaasta kohta. Juhtumikontrolli uuringus vereplasma või rakusise 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	Tenofoviidisopoksiil 245 mg	Emtritsitabiin/ tenofoviidisopoksiil
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, arvutatuna 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	Suhtelise riski 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 alamuuring	Ravijärgimuse alamuuringus osalejad ^b		Suhtelise riski vähenemine (95% CI)	p-väärtus
	Platseebo	Tenofoviirdisoproksiil 245 mg + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil		
Serokonversioonid/N ^b	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

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

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

Lapsed

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aastat ei ole tõestatud.

HIV-1 infektsiooni ravi lastel

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

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili kliiniline efektiivsus ja ohutus tehti kindlaks uuringutes, kus emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustati eraldi ravimitena.

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 (topeltpimedada faasi lõpp) tenofoviirdisoproksiili ja platseeborühmas oli vastavalt -0,215 ja -0,165 lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skooris ning -0,254 ja -0,179 organismi üldises LMT Z-skooris. Tenofoviirdisoproksiili rühmas oli keskmine LMT suurenemise kiirus väiksem kui platseeborühmas. 48. nädalal oli kuuel noorukil tenofoviirdisoproksiili rühmast ja ühel noorukil platseeborühmast tekkinud märkimisväärne lüüsisamba nimmeosa LMT

vähenev (määratletud kui vähenemine > 4%). 96 nädalat tenofoviirdisoproksiiliga ravitud 28 patsiendil vähenesid lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoor -0,341 ja organismi üldine LMT Z-skoor -0,458 võrra.

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

Lastel on teatatud LMT vähenemisest. Tenofoviirdisoproksiili või stavudiini või zidovudiiniga ravitud patsientidel oli ravieelne keskmine lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skoor vastavalt -1,034 ja -0,498, ning keskmine organismi üldine LMT Z-skoor vastavalt -0,471 ja -0,386. Tenofoviirdisoproksiili rühmas ja stavudiini või zidovudiini rühmas olid 48. nädalal (randomiseeritud faasi lõpp) keskmised muutused vastavalt 0,032 ja 0,087 lüüsisamba nimmeosa LMT Z-skooris ning -0,184 ja -0,027 organismi üldise LMT Z-skooris. Tenofoviirdisoproksiili ja stavudiini või zidovudiini ravirühmades oli 48. nädalal lüüsisamba nimmeosa luutiheduse suurenemise keskmine kiirus sarnane. Kogu organismi luutiheduse suurenemine oli tenofoviirdisoproksiili rühmas väiksem kui stavudiini või zidovudiini rühmas. 48. nädalal tekkis ühel tenofoviirdisoproksiiliga ravitud 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%) uuringuravimi võtmise neeru kõrvaltoimete tõttu. Viiel uuritava (5,6%) vastasid laboratoorsed leiud kliiniliselt proksimaalse renaalse tubulopaatia tunnustele, neist 4 katkestas ravi tenofoviirdisoproksiiliga (mediaanne ekspositsioon tenofoviirdisoproksiilile oli 331 nädalat).

Kokkupuute-eelne profülaktika lastel

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili efektiivsus ja ohutus kokkupuute-eelses profülaktikas on noorukitel, kes järgivad üks kord ööpäevas annustamisega raviskeemi, eeldatavalt sarnane täiskasvanutega, kelle ravijärgimus on samal tasemel. Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili pikaajalisel kasutamisel noorukitel kokkupuute-eelses profülaktikas ei ole võimalik toime neerudele ja luudele teada (vt lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

Eakad

Eakatel (vanuses üle 65 aasta) ei ole emtritsitabiini või tenofoviiriga (manustatud tenofoviirdisoproksiilina) farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud.

Sugu

Emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika on meessoost ja naissoost patsientidel sarnane.

Etniline kuuluvus

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

Lapsed

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

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

tenofoviiri sarnasest ekspositsioonist HIV-1-ga nakatunud ja mittedakatunud täiskasvanutel.

Neerukahjustus

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

Emtritsitabiini keskmine (sulgudes hälbekoeffitsient) süsteemne saadavus suurenes väärtuselt 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ normaalse neerufunktsiooniga isikutele väärtusteni 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega isikutele.

Tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoeffitsient) süsteemne saadavus suurenes väärtuselt 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ normaalse neerufunktsiooniga isikutele väärtusteni 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 15985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega isikutele.

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli pikendamise tulemuseks mõõduka neerukahjustusega, HIV-1 infektsiooniga patsientidel on arvatavasti kõrgem maksimumkontsentratsioon vereplasmas ja madalam C_{\min} võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Hemodialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) isikutele suurenes dialüüside vahel ravimi süsteemne saadavus emtritsitabiini puhul 72 tunni jooksul väärtuseni 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja tenofoviiril puhul 48 tunni jooksul väärtuseni 42857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Tenofoviirdisoproksiili ohutuse, viirusvastase toime ja farmakokineetika hindamiseks manustatuna koos emtritsitabiiniga HIV-infektsiooniga, neerukahjustusega patsientidele viidi läbi väike kliiniline uuring. Alarühmas, kuhu kuuluvatel patsientidel oli kreatiini kliirens 50...60 ml/min ja kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas, suurenes tenofoviiri süsteemne saadavus 2...4 korda ja neerufunktsioon halvenes.

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

Maksakahjustus

Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikat maksakahjustusega isikutele ei ole uuritud.

Emtritsitabiini farmakokineetikat ei ole uuritud erineva raskusastmega maksapuudulikkusega HBV-infektsioonita isikutele. Üldiselt oli emtritsitabiini farmakokineetika HBV-infektsiooniga isikutele sarnane tervete isikute ja HIV-infektsiooniga patsientidega.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Emtritsitabiin

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

Tenofoviirdisoproksiil

Tenofoviirdisoproksiili farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes, kus manustati raviannustele sarnaseid või suuremaid annuseid rottidele, koertele ja ahvidele, saadi tulemusi, mis võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised, sh selgusid muutused neerudes ja luudes ning seerumi fosfaadisisalduse vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja LMT vähenemisena (rottidel ja koertel). Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel tekkis luutoksilisus süsteemse saadavuse korral, mis ületas süsteemset saadavust lastel ja täiskasvanutel ≥ 5 korda; noortel nakatunud ahvidel tekkis luutoksilisus väga suure süsteemse saadavuse korral pärast subkutaanset manustamist (≥ 40 korda kõrgem süsteemsest saadavusest patsientidel). Uuringud rottide ja ahvidega osutasid toimeainega seotud fosfaadi imendumise vähenemisele sooles koos võimaliku LMT sekundaarse vähenemisega.

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

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

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

Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid
Talk
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Opadry II Blue (segu polüvinüülalkoholist, titaandioksiidist (E171), makrogool 3350, talgist, indigokarmiin-alumiiniumlakist (E132)).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Soovitav kõlblikusaeg pärast pakendi esmakordset avamist: 30 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Pärast esmast avamist hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pappkarbis kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on polüpropüleenist (PP) lastekindel keeratav kork, induktioonkuumutatud kate (alumiiniumfoolium), ja mis sisaldab ränigeeliga desikanti (HDPE mahutis).

Pakendi suurused:

1 x 30 õhukese polümeerikattega tableti.

3 x 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pudeli avamiseks vajutage lastekindel kork alla ja keerake seda vastupäeva.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBER

937217

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.05.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.06.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2022