

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Truvada 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

### Teadavalevat toimet omav abiaine

Tablett sisaldab 91 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Sinised mandlikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 19 mm x 8,5 mm, mille ühele küljele on märgitud „GILEAD“ ja teisele „701“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### *HIV-1 infektsiooni ravi:*

Truvada on näidustatud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute retroviirusvastaseks kombineeritud raviks (vt lõik 5.1).

Truvada 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:*

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Truvada manustamist peab alustama HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

#### Annustamine

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

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

Emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil on saadaval eraldi preparaatidena HIV-1 infektsiooni raviks, kui näidustatud on Truvada ühe koostisosa ravi lõpetamine või annuse korrigeerimine. Palun tutvuge nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega.

Juhul kui Truvada annus jääb vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, tuleb Truvada annus võimalikult ruttu manustada ja jätkata plaanipärasest annustamisgraafikut. Juhul kui Truvada 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 Truvada võtmist esineb oksendamist, tuleb võtta veel üks tablett. Juhul kui oksendamist esineb rohkem kui 1 tund pärast Truvada võtmist, ei ole lisaannuse võtmine vajalik.

### Eripopulatsioonid

*Eakad.* Annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõik 5.2).

*Neerufunktsiooni kahjustus:* Emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad neerude kaudu ning neerufunktsiooni kahjustusega isikutel suureneb emtritsitabiini ja tenofoviiri kontsentratsioon veres (vt lõike 4.4 ja 5.2).

### Neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud:

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

**Tabel 1: annustamissoovitused neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanutele**

	<b>HIV-1 infektsiooni ravi</b>	<b>Kokkupuute-eelne profülaktika</b>
Kerge neerufunktsiooni kahjustus (CrCl 50...80 ml/min)	Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmed toetavad manustamist üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).	Kliiniliste uuringute käigus saadud piiratud andmed toetavad manustamist üks kord ööpäevas ilma HIV-1 infektsioonita patsientidel, kelle CrCl 60...80 ml/min. Ei soovitata ilma HIV-1 infektsioonita isikutel, kelle CrCl < 60 ml/min, kuna ravimit ei ole selles populatsioonis uuritud (vt lõike 4.4 ja 5.2).
Mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (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 esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus (vt lõik 4.4).	Ei soovitata selles populatsioonis kasutada.
Raske neerufunktsiooni kahjustusega (CrCl < 30 ml/min) ja hemodialüüsi saavad patsiendid	Ei soovitata kasutada, kuna sobiv annuse vähendamine ei ole saavutatav kombineeritud tabletiga.	Ei soovitata selles populatsioonis kasutada.

### Neerufunktsiooni kahjustusega lapsed:

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

*Maksafunktsiooni kahjustus.* Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõike 4.4 ja 5.2).

### Lapsed

Truvada ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.2).

## Manustamisviis

Suukaudne manustamine. Eelistatud on manustamine koos toiduga.

Õhukese polümeerikattega tableti võib lahustada umbes 100 ml vees, apelsini- või viinamarjamahlas ja otsekohe ära juua.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### HIV-1 viiruse mutatsioonidega patsiendid

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

#### HIV-1 infektsiooni üldine ennetusstrateegia

Truvada ei ole alati tõhus HIV-1 viiruse saamise ennetamisel. Kaitse tekkimise algus pärast Truvada-ravi alustamist ei ole teada.

Truvada'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 teadmise, teiste sugulisel teel levivate infektsioonide regulaarne kontrollimine).

#### *Resistentsuse tekkimise oht tuvastamata HIV-1 infektsiooni korral:*

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

Truvada üksi ei toimi HIV-1 täieliku ravirežiimina ja tuvastamata HIV-1 infektsiooniga isikutel, kes on võtnud ainult Truvada't, on tekkinud HIV-1 resistentsuse mutatsioonid.

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

#### *Ravijärgimise olulisus:*

Truvada efektiivsus HIV-1-ga nakatumise riski vähendamisel on tugevas korrelatsioonis ravijärgimusega, mida näitavad mõõdetavad ravimisisaldused veres (vt lõik 5.1). Ilma HIV-1 infektsioonita isikuid tuleb sagedaste ajavahemike järel nõustada Truvada igapäevase annustamisgraafiku range järgimise osas.

#### B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsiendid

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

Truvada ohutus ja tõhusus kokkupuute-eelseks profülaktikaks HBV- või HVC-infektsiooniga patsientidel ei ole teada.

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

Tenofoviirdisoproksiil on näidustatud HBV-infektsiooni raviks ja emtritsitabiin on näidanud HBV-vastast toimet, kuid Truvada ohutust ja efektiivsust ei ole HBV-infektsiooniga patsientidel eraldi uuritud.

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

### Maksahaigused

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

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

### Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

#### *Toime neerudele*

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

#### *Neerufunktsiooni jälgimine*

Enne Truvada-ravi alustamist HIV-1 infektsiooni raviks või kokkupuute-eelseks profülaktikaks on soovitatav kõikidel isikutel arvutada kreatiniini kliirens.

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

Neeruhaiguse riskiga isikutel tuleb jälgida neerufunktsiooni sagedamini.

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

#### *Neerufunktsiooni käsitus HIV-1 infektsiooniga patsientidel*

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) või kreatiniini kliirens langeb < 50 ml/min ükskõik millisel Truvada't saaval patsiendil, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon

uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Truvada-ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on langenud < 50 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus langenud < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Truvada-ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Truvada ohutust neerudele neerufunktsiooni kahjustusega HIV-1 infektsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens < 80 ml/min) on uuritud väga vähesel määral. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 30...49 ml/min, on soovitatav kohandada annuse intervalli (vt lõik 4.2). Piiratud andmed kliinilisest uuringust on näidanud, et annuse intervalli pikendamine ei ole optimaalne ning võib suurendada toksilisust ja muuta ravivastuse ebapiisavaks. Väikeses kliinilises uuringus ilmnes ka, et alarühmas, kuhu kuulusid patsiendid, kellel kreatiniini kliirens oli 50...60 ml/min ning kellele manustati tenofoviirdisoproksiili koos emtritsitabiiniga iga 24 tunni järel, esines 2...4 korda suurem tenofoviiri ekspositsioon ja halvenes neerufunktsioon (vt lõik 5.2). Kui Truvada't kasutatakse patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on < 60 ml/min, tuleb seetõttu kasu ja riski suhet hoolikalt hinnata ja neerufunktsiooni hoolega jälgida. Lisaks tuleb hoolega jälgida kliinilist ravivastust nendel patsientidel, kes saavad Truvada't pikendatud manustamisintervalliga. Truvada't ei soovitata kasutada raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja hemodialüüsi vajavatel patsientidel, kuna sobiv annuse vähendamine ei ole saavutatav kombineeritud tabletiga (vt lõike 4.2 ja 5.2).

#### *Neerufunktsiooni käsitus kokkupuute-eelse profülaktika ajal*

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

#### *Toime luudele*

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

Samuti võib tenofoviirdisoproksiil põhjustada luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

#### *HIV-1 infektsiooni ravi*

144 nädalat kestnud kontrollrühmaga kliinilises uuringus (GS-99-903), mis võrdles tenofoviirdisoproksiili stavudiiniga kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga retroviirusvastast ravi varem mitte saanud patsientidel, täheldati mõlemas ravirühmas reieluukaela ja lülisamba luu LMT vähest vähenemist. Lülisamba LMT vähenemised ja muutused luu biomarkerites olid võrreldes algväärtusega oluliselt suuremad tenofoviirdisoproksiili ravirühmas 144. nädalal. Reieluukaela LMT vähenemine oli kuni 96. nädalani selles rühmas oluliselt suurem. Siiski ei olnud selles uuringus 144 nädala jooksul luumurdude suurenenud riski või tõendeid kliiniliselt oluliste luukahjustuste kohta.

Teistes uuringutes (prospektiivsed ja läbilõikeuuringud) täheldati kõige märkimisväärsemat LMT vähenemist patsientidel, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit. Arvestades tenofoviirdisoproksiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratud tenofoviirdisoproksiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb suure luumurruriskiga osteoporoosiga patsientidel kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

### *Kokkupuute-eelne profülaktika*

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

### Toime neerudele ja luudele lastel

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

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

Kui Truvada'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 Truvada pikaajalise kasutamisega kaasnevate võimalike toimetega neerudele ja luudele.

### *Toime neerudele*

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

### *Neerufunktsiooni jälgimine*

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

### *Neerufunktsiooni käsitus*

Kui Truvada't saaval lapsel on seerumi määratud fosfaadisisaldus < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), tuleb neerufunktsiooni ühe nädala jooksul uuesti kontrollida, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Kui kahtlustatakse või tuvastatakse kõrvalekaldeid neerufunktsioonis, tuleb konsulteerida nefroloogiga, et kaaluda Truvada kasutamise katkestamist. Truvada kasutamise katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

### *Koosmanustamine ja nefrotoksilise toime risk*

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

### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Truvada kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega alla 18-aastastel isikutel ei ole soovitatav (vt lõik 4.2). Ravi Truvada'ga ei tohi alustada neerufunktsiooni kahjustusega lastel ja tuleb katkestada lastel, kellel Truvada kasutamise ajal tekib neerufunktsiooni kahjustus.

### *Toime luudele*

Tenofoviirdisoproksiili kasutamine võib põhjustada LMT vähenemist. Tenofoviirdisoproksiiliga seotud LMT muutuste pikaajaline mõju luutervisele ja luumurdude riskile tulevikus on ebaselge (vt lõik 5.1).

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

### Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

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

### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

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

### Oportunistlikud infektsioonid

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

### Osteonekroos

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



## Samaaegne manustamine teiste ravimitega

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

Tenofoviirdisoproksiiliga ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui Truvada't manustatakse koos MSPVAdega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

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

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

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

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

Tenofoviirdisoproksiili ohutust manustamisel koos ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole kindlaks tehtud. Arvesse tuleb võtta samaaegse manustamise võimalikku riski ja kasu suhet, eriti kõrgeenenud neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad ledipasviiri/sofosbuviri, sofosbuviri/velpatasviiri või sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegselt tenofoviirdisoproksiiliga ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.

### *Tenofoviirdisoproksiili ja didanosini samaaegne manustamine*

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

## Kolmekomponentne nukleosiidravi

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 strukturealne sarnasus lamivudiini ja emtritsitabiini vahel ning nende kahe toimeaine farmakokineetika ja farmakodünaamika vaheline sarnasus. Seetõttu võivad esineda samasugused probleemid, kui Truvada't manustatakse koos kolmanda nukleosiidi analoogiga.

## Eakad

Truvada 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 Truvada't manustades.

## Abiained

Truvada sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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.

Kuna Truvada sisaldab emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili, võivad Truvada kasutamisel ilmned 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.

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

### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

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

*Didanosiin.* Truvada ja didanosiiini samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 2).

*Neerude kaudu elimineeruvad ravimid.* Kuna emtritsitabiin ja tenofoviir elimineeruvad eelkõige neerude kaudu, võib Truvada samaaegne kasutamine neerufunktsiooni halvendavate ravimitega või aktiivse tubulaarsekretsiooni teel eritavate konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir) suurendada emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt kasutatavate ravimite kontsentratsiooni seerumis.

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

### Muud koostoimed

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

**Tabel 2: Koostoimed Truvada ja selle üksiku(te) toimeaine(te) ning teiste ravimite vahel**

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

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'ga koosmanustamise kohta (emtritsitaabii 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>NRTId</b>		
Didanosiin/ tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamise tagajärjel suureneb didanosiooni süsteemne kontsentratsioon 40...60%.	Truvada ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).  Didanosiooni süsteemse kontsentratsiooni suurenemine võib süvendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimeid. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koosmanustamist annuses 400 mg ööpäevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. HIV-1 infektsiooni ravis vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on viroloogilise ebaõnnestumise määr kõrge mitmetes testitud kombinatsioonides.
Didanosiin/emtritsitaabii	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Lamivudiin/ tenofoviirdisoproksiil	Lamivudiin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% kuni ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 kuni ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 kuni ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 kuni ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudiini ja Truvada't ei tohi koos manustada (vt lõik 4.4).
Efavirens/ tenofoviirdisoproksiil	Efavirens: AUC: ↓ 4% (↓ 7 kuni ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 kuni ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 kuni ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 kuni ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
<b>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</b>		
<b>B-hepatiidi viiruse (HBV) vastased ravimid</b>		
Adefoviirdipivoksiil/ tenofoviirdisoproksiil	Adefoviirdipivoksiil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 kuni ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 kuni ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofoviir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 kuni ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 kuni ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefoviirdipivoksiili ja Truvada't ei tohi koos manustada (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>C-hepatiidi viiruse (HCV) vastased ravimid</b>		
<p>Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + atasanaviir/ritonaviir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 to ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 to ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 to ↑ 150)</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 to ↑ 49)</p> <p>Atasanaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 to ↑ 84)</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 to ↑ 64)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 to ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 to ↑ 57)</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil245 mg)
<p>Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 to ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 to ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 to ↑ 63)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 to ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 to ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49 to ↑ 70)</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, ledipasviiri/sofosbuviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel ledipasviiri/sofosbuviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, ning ainult juhul, kui teisi võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<p>Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 to ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 to ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).</p>
<p>Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 to ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 to ↑ 110)</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoprosiil 245 mg)
<p>Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegraviir (50 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoprosiil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegraviir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 kuni ↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61% (↑ 51 kuni ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115% (↑ 105 kuni ↑ 126)</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoprosiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).</p>



Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'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<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 37 kuni ↑ 49)</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 kuni ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 41 kuni ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301% (↑ 257 kuni ↑ 350)</p> <p>Atasanaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 20 kuni ↑ 61)</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% (↑ 15 kuni ↑ 44)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 43 kuni ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39% (↑ 31 kuni ↑ 48)</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja atasanaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + darunaviir/ritonaviir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir:            AUC: ↓ 28% (↓ 34 kuni ↓ 20)            C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46 kuni ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 35 kuni ↓ 11)            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunaviir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir:            AUC: ↑ 39% (↑ 33 kuni ↑ 44)            C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 45 kuni ↑ 66)            C<sub>min</sub>: ↑ 52% (↑ 45 kuni ↑ 59)</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'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 kuni ↓ 22)            C<sub>max</sub>: ↓ 41% (↓ 51 kuni ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↓ 30% (↓ 41 kuni ↓ 17)            C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 43 kuni ↑ 85)</p> <p>Lopinaviir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonaviir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↑ 42% (↑ 27 kuni ↑ 57)            C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegraviir (400 mg b.i.d) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegraviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21% (↓ 58 kuni ↑ 48)</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 kuni ↑ 45) C<sub>max</sub>: ↑ 46% (↑ 39 kuni ↑ 54) C<sub>min</sub>: ↑ 70% (↑ 61 kuni ↑ 79)</p>	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 kuni ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 kuni ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 kuni ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 kuni ↓ 48)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 kuni ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 kuni ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 kuni ↑ 143)</p>	Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi samaaegne manustamine vähendab eeldatavalt velpatasviiri plasmakontsentratsiooni. Sofosbuviiiri/velpatasviiri ja efavirensi sisaldavate raviskeemide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviriin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 kuni ↑ 46) C<sub>max</sub>: ↑ 44% (↑ 33 kuni ↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ 84% (↑ 76 kuni ↑ 92)</p>	Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + darunaviir (800 mg q.d.) + ritonaviir (100 mg q.d.) + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voksilapreviir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunaviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonaviir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Tenofoviirdisoproksiili, sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja darunaviiri/ritonaviiri samaaegsest manustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust samaaegsel manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt ritonaviiri või kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.</p> <p>Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).</p>

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Truvada'ga koosmanustamise kohta (emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir (400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 to ↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 to ↑ 16)  Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtritsitabiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Ribaviriin/tenofoviirdisoproksiil	Ribaviriin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 kuni ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 11 kuni ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
<b>Herpesviirusvastased ravimid</b>		
Famtsükloviir/emtritsitabiin	Famtsükloviir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 kuni ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 22 kuni ↑ 11) C <sub>min</sub> : NC  Emtritsitabiin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 kuni ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 20 kuni ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Famtsükloviiri annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
<b>Mükobakterivastased ained</b>		
Rifampitsiin/tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 kuni ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22 kuni ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12 kuni ↓ 9)	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
<b>SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID</b>		
Norgestimaat/etünüülöstradiool/tenofoviirdisoproksiil	Norgestimaat: AUC: ↓ 4% (↓ 32 kuni ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 kuni ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Etünüülöstradiool: AUC: ↓ 4% (↓ 9 kuni ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 kuni ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 kuni ↑ 6)	Norgestimaadi/etünüülöstradiooli annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

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

NC = pole arvatud.

N/A = Ei ole kohaldatav.

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

<sup>2</sup> Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

<sup>3</sup> Uuring viidi läbi täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioon, mida eeldatakse HCV-infektsiooniga patsientidelt.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

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

### Imetamine

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

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

### Fertiilsus

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



#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

*HIV-1 infektsioon.* Avatud randomiseeritud kliinilises uuringus täiskasvanutel (GS-01-934, vt lõik 5.1) kõige sagedamini 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 Truvada't üks kord päevas kokkupuute-eelseks profülaktikaks, ei tuvastatud uusi Truvada kõrvaltoimeid. Patsiente jälgiti keskmiselt vastavalt 71 ja 87 nädalat. Kõige sagedasem kõrvaltoime, millest teatati Truvada rühmas uuringus iPrEx, oli peavalu (1%).

##### Kõrvaltoimete koondtabel

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

**Tabel 3. Kliinilisel uuringul ja turustamisjärgsetel kogemustel põhinevate Truvada koostisosadega seostatavate kõrvaltoimete koondtabel**

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

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

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

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

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

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Neerufunktsiooni kahjustus.* Truvada võib põhjustada neerufunktsiooni kahjustust, mistõttu on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4). Tavaliselt laheneb või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamist. Mõnedel HIV-1 infektsiooniga patsientidel ei lahenevad kreatiniini kliirensi vähenemine siiski täielikult vaatamata tenofoviirdisoproksiili ravi katkestamisele. Neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäieliku taastumise kogemiseks vaatamata tenofoviirdisoproksiili ravi katkestamisele (vt lõik 4.4).

*Laktatsidoos.* Laktatsidoosi juhtudest on teatatud ainult tenofoviirdisoproksiili kasutamisel või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Eelsoodumuslike teguritega patsientidel, näiteks dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel, või patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad laktatsidoosi, on tenofoviirdisoproksiiliravi ajal suurem oht raskekujulise laktatsidoosi tekkimiseks, sealhulgas surmaga lõppevateks juhtudeks.

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

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

*Osteonekroos.* Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviirusvastast kombineeritud ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

### Lapsed

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

Tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete hinnang põhineb kahel randomiseeritud uuringul (uuringud GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352) 184-l HIV-1 infektsiooniga lapsel (vanuses 2 kuni < 18 aastat), kes said 48 nädala kestel ravi tenofoviirdisoproksiili (n = 93) või platseebo/võrdlusravimiga (n = 91) kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 5.1). Tenofoviirdisoproksiili saanud lastel täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas täiskasvanutel tehtud tenofoviirdisoproksiili kliinilistes uuringutes täheldatud 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 nakkusega last mediaanvanuses 7 aastat (vahemik 2 kuni 15 aastat) tenofoviirdisoproksiili mediaankestusega 331 nädala vältel. Kaheksa patsienti 89-st (9,0%) katkestas uuringuravimi võtmise neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel uuritava (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, ja 4 neist katkestas ravi tenofoviirdisoproksiiliga. Seitsmel patsiendil oli hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) vahemikus 70..90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Neist 3 patsiendil tekkis ravi ajal kliiniliselt oluline GFR-i vähenemine, mis pärast tenofoviirdisoproksiiliga ravimise lõpetamist paranes.

### Muud eripopulatsioonid

*Neerufunktsiooni kahjustusega inimesed.* Tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu kõigil Truvada-ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanutel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Truvada kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega alla 18-aastastel isikutel ei ole soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

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

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastane ravim süsteemseks kasutamiseks; viirusvastased ravimid HIV-infektsioonide raviks, kombinatsioonid. ATC-kood: J05AR03

#### Toimemehhanism

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

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

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

#### Viirusvastane toime *in vitro*

Emtritsitabiini ja tenofoviiri kombineerimisel *in vitro* täheldati sünergistlikku viirusvastast toimet. Aditiivseid kuni sünergistilisi toimeid täheldati uuringutes kombinatsioonis proteaasi inhibiitorite ja koos HIV-pöördtranskriptaasi 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 emtritsitabiin- või K65R mutatsioonide arenemisest tenofoviirravi korral. Emtritsitabiiniresistentsetel M184V/I mutatsiooniga viirustel on ristuv resistentsus lamivudiini suhtes, kuid säilib tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes. K65R mutatsiooni võib täheldada ka abakaviiri või didanosini kasutamisel ja see vähendab tundlikkust nendele toimeainetele, ning lisaks lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kelle HIV-1 viirusel esineb K65R mutatsioon. Lisaks sellele on täheldatud, et tenofoviir asendab HIV-1 pöördtranskriptaasi puhul

K70E ja põhjustab madalatasemelise vähenenud tundlikkuse abakaviiri, emtritsitabiini, lamivudiini ja tenofoviiri suhtes. HIV-1 korral, mis sisaldas kolme või enamat tümidiini analoogiga seotud mutatsiooni, sealhulgas kas M41L või L210W pöördtranskriptaasi mutatsiooni, esines vähenenud tundlikkus tenofoviirdisoproksiili suhtes.

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

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

*In vivo – kokkupuute-eelne profülaktika.* Ilma HIV-1 infektsioonita isikute vereplasma proove kahest kliinilisest uuringust (iPrEx ja Partners PrEP) analüüsiti HIV-1 nelja teisendi suhtes, millel avaldus aminohappe asendusi (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 Truvada 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 Truvada rühmas.

#### Kliinilised andmed

*HIV-1 infektsiooni ravi.* Avatud, randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) said retroviirusvastast ravi varem mitte saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsiendid kas emtritsitabiini, 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 tenofoviirdisoproksiiligrupi patsientidele anti Truvada't ja efavirensi 96.-144. nädalani. Algväärtuste mediaanid olid plasma HIV-1 RNA-s (5,02 ja 5,00 log<sub>10</sub> koopiat/ml) ja CD4 arvus (233 ja 241 raku/mm<sup>3</sup>) randomiseeritud gruppides sarnased. Käesoleva uuringu efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli saavutada ja säilitada kinnitust leidnud HIV-1 RNA kontsentratsioonid < 400 koopia/ml 48 nädala vältel. Efektiivsuse sekundaarne analüüs 144 nädala vältel sisaldas patsientide osakaalu HIV-1 RNA kontsentratsioonidega < 400 koopiat/ml või < 50 koopiat/ml ja muutust võrreldes CD4 rakkude arvu algväärtusega.

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

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

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

\* Emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili ja efavirensi saavatele patsientidele anti 96.-144. nädalani Truvada't ja efavirensi.

\*\* p-väärtus põhineb Cochran-Manteli-Haenszeli testil, mis stratifitseeriti CD4 rakkude arvu algväärtuse jaoks

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (viroloogilise vastuse kadumise piir)

a: Van Elteren test

Kliinilises randomiseeritud uuringus (M02-418) raviti 190 retroviirusvastast ravi varem mitte saanud täiskasvanut üks kord ööpäevas emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga kombinatsioonis lopinaviiri/ritonaviiriga, mida manustati üks või kaks korda ööpäevas. 48 nädala pärast oli patsientide protsent, kellel saadi lopinaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas manustamisega HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 70% ja kaks korda ööpäevas manustamisega 64%. Keskmised muutused CD4 rakkude arvus võrreldes algväärtusega olid vastavalt +185 rakku/mm<sup>3</sup> ja +196 rakku/mm<sup>3</sup>.

Piiratud kliiniline kogemus patsientidel, kellel on nii HIV- kui ka HBV-infektsioon, osutab, et emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kasutamine retroviirusvastases kombineeritud ravis HIV-infektsiooni kontrollimiseks vähendab HBV DNA-d (vähenedmine vastavalt 3 log<sub>10</sub> või 4...5 log<sub>10</sub>) (vt lõik 4.4).

*Kokkupuute-eele profülaktika.* Uuringuga iPrEx (CO-US-104-0288) hinnati Truvada't 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. Algvaartuste kokkuvõte on toodud tabelis 5.

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

	Platseebo (n = 1248)	Truvada (n = 1251)
<b>Vanus (aastat), keskmine (SD)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Rass, N (%)</b>		
Mustanahaline/afroameeriklane	97 (8)	117 (9)
Valge	208 (17)	223 (18)
Segarass/muu	878 (70)	849 (68)
Asiaat	65 (5)	62 (5)
<b>Latiino, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Seksuaalsed riskitegurid skriinimisel</b>		
Partnerite arv eelneval 12 nädalal, keskmine (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI eelneval 12 nädalal, N (%)	753 (60)	732 (59)

	<b>Platseebo (n = 1248)</b>	<b>Truvada (n = 1251)</b>
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)
Lihtherpese viiruse 2. tüüpi infektsioon seerumis, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Leukotsüütide esteraas uriinis positiivne, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = kaitsmata retseptiivne anaalühe

HIV serokonversiooni üldine esinemissagedus ja esinemissagedus kaitsmata retseptiivsest anaalühtest 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)**

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

<sup>a</sup> P-väärtused logaritmilise astaktesti järgi. URAI P-väärtused viitavad nullhüpoteesile, et efektiivsus erines alarühma kihtide vahel (URAI, mitte-URAI).

<sup>b</sup> 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 järjepidavus uuringus CO-US-104-0288 (iPrEx, sobitatud juhtumi-kontrolli analüüs)**

<b>Kohort</b>	<b>Tuvastatud ravim</b>	<b>Tuvastamata ravim</b>	<b>Riski suhteline vähenemine (2-poolne 95% CI)<sup>a</sup></b>
HIV-positiivsed isikud	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
HIV-negatiivsega sobitatud kontrollisikud	63 (44%)	81 (56%)	—

<sup>a</sup> Suhtelise riski vähenemine, arvatuna intsidendi (pärast algväärtuse määramist) serokonversiooni põhjal topeltpimedast raviperioodist kuni 8-nädalase jälgimisperioodi lõpuni. Ainsates proovides, mis saadi Truvada randomiseerimise läbinud isikutelt, hinnati tuvastatava plasma või rakusise tenofoviirdisoproksiili-DP-tasemetes suhtes.

Kliinilise uuringuga Partners PrEP (CO-US-104-0380) hinnati Truvada't, 245 mg tenofoviirdisoproksiili või platseebot 4758 ilma HIV-infektsioonita isikul Keeniast või Ugandast, kes olid serodiskordantses heteroseksuaalsetes paarisuhetes. Isikuid jälgiti 7830 inimaastat. Algväärtused on toodud tabelis 8.

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

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

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

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

	Platseebo	Tenofoviirdisoproksiil 245 mg	Truvada
Serokonversioonid/N <sup>a</sup>	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%)

<sup>a</sup> Suhtelise riski vähenemine MITT kohordi kohta, arvutatuna intsidendi (pärast algväärtuse määramist) serokonversiooni järgi. Aktiivseid uuringurühmasid on võrreldud platseeboga.

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

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

<sup>a</sup> Juhtum = HIV serokonverteer; kohort = 100 juhuslikult valitud isikut 245 mg tenofoviirdisoproksiili ja Truvada rühmast. Plasma tuvastatava tenofoviiri tasemeid hinnati ainult juhtumi või kohorti proovides isikutelt, kes said randomiseeritud 245 mg tenofoviirdisoproksiili või Truvada't.

<sup>b</sup> Alamuuringus osalejate ravijärgimust jälgiti aktiivselt (nt tehti etteteatamata koduviisi ja loeti üle tabletid) ning nad said nõustamist uuringuravimi võtmise järjepidevuse parandamiseks.

## Lapsed

Truvada ohutust ja efektiivsust lastel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud.

### *HIV-1 nakkuse ravi lastel*

HIV-1 nakkusega lastel ei ole kliinilisi uuringuid Truvada'ga tehtud.

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

### *Emtritsitabiini uuringud*

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

### *Tenofoviirdisoproksiili uuringud*

Uuringus GS-US-104-0321 raviti 87 HIV-1 infektsiooniga, varem ravi saanud patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat 48 nädalat tenofoviirdisoproksiili (n = 45) või platseeboga (n = 42) kombinatsioonis optimaalse baasraviga (OBR). Uuringu piirangute tõttu ei demonstreeritud 24. nädalal plasma HIV-1 RNA kontsentratsiooni põhjal tenofoviirdisoproksiili kasulikkust võrreldes platseeboga. Kuid



täiskasvanute andmete ja farmakokineetiliste võrdlusandmete ekstrapolatsiooni alusel on oodata kasulikku toimet noorukitel (vt lõik 5.2).

Tenofoviirdisoproksiili või platseeboga ravitud patsientide keskmine lülisamba 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 lülisamba 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 lülisamba nimmeosa LMT vähenemine (määratletud kui vähenemine > 4%). 96 nädalat tenofoviirdisoproksiiliga ravitud 28 patsiendil vähenesid lülisamba nimmeosa LMT Z0352 randomiseeriti 97 varem ravi saanud, stavudiini või zidovudiini sisaldava raviskeemiga stabiilses virooloogilises 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 tenofoviirdisoproksiilifumaraadi ravirühmast 83%-l ja stavudiini või zidovudiini ravirühmast 92%-l patsientidest HIV-1 RNA kontsentratsioon < 400 koopiat/ml. Erinevust patsientide osakaalus, kellel 48. nädalaks säilis kontsentratsioon < 400 koopiat/ml, mõjutas peamiselt suurem katkestamiste arv tenofoviirdisoproksiili ravirühmas. Puuduvaid andmeid välja jättes oli 48. nädalal HIV-1 RNA kontsentratsioon < 400 koopiat/ml 91% patsientidest tenofoviirdisoproksiili ravirühmas ja 94% patsientidest stavudiini või zidovudiini ravirühmas.

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

Uuringus GS-US-104-0352 osalemise katkestas tenofoviirdisoproksiili saanud 89-st lapsest 8 (9,0%) uuringuravimi võtmise neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel uuritavaal (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, ja 4 neist katkestas ravi tenofoviirdisoproksiiliga (mediaanne ekspositsioon tenofoviirdisoproksiilile oli 331 nädalat).

#### *Kokkupuute-eelne profülaktika lastel*

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Ühe Truvada õhukese polümeerikattega tableti bioekvivalentsus ühe emtritsitabiini 200 mg kõvakapsli ja ühe tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletiga tuvastati pärast ühekordse annuse manustamist tühja kõhuga tervetele isikutele. Pärast Truvada 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. Truvada manustamine koos toiduga pikendab

tenofoviiri maksimaalse kontsentratsiooni saabumist umbes kolmveerand tundi ja suure rasvasisaldusega või kerge einega manustamine suurendab tenofoviiri AUC ja  $C_{max}$ -i väärtust vastavalt umbes 35% ja 15% võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Tenofoviiri imendumise optimeerimiseks soovitatakse Truvada't manustada eelistatavalt koos toiduga.

### Jaotumine

Pärast veenisest manustamist oli emtritsitabiini ja tenofoviiri jaotusruumala vastavalt umbes 1,4 l/kg ja 800 ml/kg. Pärast emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist jaotuvad emtritsitabiin ja tenofoviir laialdaselt kogu organismis. *In vitro* oli emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega < 4% ja ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 µg/ml. Tenofoviiri *in vitro* seondumus 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-diaistereomeerid (ligikaudu 9% annusest) ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuroonid (ligikaudu 4% annusest). *In vitro* uuringutes tehti kindlaks, et nii tenofoviirdisoproksiil kui ka tenofoviir ei ole CYP450 ensüümide substraadid. Nii emtritsitabiin ja ka tenofoviir ei inhibeerinud *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendab mõni inimese ravimi biotransformatsiooniga seotud CYP450 tähtsamatest isoensüümidest. Emtritsitabiin ei inhibeerinud ka glükuroonimise eest vastutavat ensüümi uridiin-5'-difosfoglükuronüültransferaasi.

### Eritumine

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

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

### Eakad

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

### Sugu

Emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika on meessoost ja naissoost patsientidel sarnane.

### Etniline kuuluvus

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

## Lapsed

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

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

## Neerufunktsiooni kahjustus

Saadaval on piiratud andmed emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika kohta pärast eraldi preparaatide manustamist koos või Truvada'na neerufunktsiooni kahjustusega isikutel. Farmakokineetilised näitajad määrati peamiselt eraldi pärast 200 mg emtritsitabiini või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse manustamist HIV-infektsioonita patsiendile, kellel esines erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustus. Neerufunktsiooni kahjustuse raskuste defineeriti vastavalt kreatiniini kliirensi algväärtusele (>80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; 50...79 ml/min: neerufunktsiooni kerge kahjustus; 30...49 ml/min: neerufunktsiooni mõõdukas kahjustus; 10...29 ml/min: neerufunktsiooni raske kahjustus).

Emtritsitabiini keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) ravimi süsteemne kontsentratsioon veres suurenes väärtuselt 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  normaalse neerufunktsiooniga isikute puhul 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 neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Tenofoviiri keskmine (sulgudes hälbekoefitsient) ravimi süsteemne kontsentratsioon veres suurenes väärtuselt 2185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  normaalse neerufunktsiooniga isikute puhul 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 neerufunktsiooni kahjustusega isikutel.

Arvatakse, et Truvada manustamisintervalli pikendamine mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega HIV-1 infektsiooniga patsientidel annab kõrgema maksimaalse kontsentratsiooni ja väiksema minimaalse ( $C_{\min}$ ) kontsentratsiooni võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Hemodialüüsi vajavatel lõpp-stadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease - ESRD*) isikutel suurenes dialüüside vahel ravimi süsteemne kontsentratsioon veres emtritsitabiini puhul 72 tunni jooksul väärtuseni 53 (19%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ja tenofoviiril puhul 48 tunni jooksul väärtuseni 42 857 (29%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ .

Tenofoviirdisoproksiili ohutuse, viirusvastase toime ja farmakokineetika hindamiseks manustatuna koos emtritsitabiiniga HIV-i nakatunud neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele viidi läbi väike kliiniline uuring. Alarühmas, kuhu kuuluvatel patsientidel oli kreatiniini kliirens 50...60 ml/min ja patsiendid said ravimit üks kord ööpäevas, suurenes 2...4 korda vastuvõtlikkus tenofoviirile ja halvenes neerufunktsioon.

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

## Maksafunktsiooni kahjustus

Truvada farmakokineetikat maksafunktsiooni kahjustusega isikutel ei ole uuritud.

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

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

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

naatriumkroskarmelloos (E468)  
laktoosmonohüdraat  
magneesiumstearaat (E572)  
mikrokristalliline tselluloos (E460)  
eelželatiniseerituditärklis (gluteenivaba)

*Tableti õhuke polümeerikate:*

glütserooltriatsetaat (E1518)  
hüpromelloos (E464)  
indigokarmiin (E132)  
laktoosmonohüdraat  
titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning kuivatusainet (silikageel).

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja välispakendid, mis sisaldavad 60 (2 pudelit, mõlemas 30) ja 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/305/001  
EU/1/04/305/002  
EU/1/04/305/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. veebruar 2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. jaanuar 2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Iirimaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

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

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

Müügiloa hoidja peab informeerima Euroopa Komisjoni käesoleva otsusega loa saanud ravimite turustusplaanidest.

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

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

- Infoleht kokkupuute-eelse profülaktika kohta ravimit väljakirjutavatele arstidele pealkirjaga „Oluline ohutusalane teave ravimit väljakirjutavatele arstidele Truvada kohta kokkupuute-eelse profülaktika näidustusel“
- Kokkupuute-eelse profülaktika kontroll-leht ravimit väljakirjutavatele arstidele
- Infoleht kokkupuute-eelse profülaktika kohta HIV-i riskiga isikule pealkirjaga „Oluline teave Truvada kohta, mis aitab vähendada ohtu nakatuda inimese immuunpuudulikkuse viirusse (HIV)“
- Kokkupuute-eelse profülaktika meeldetuletuskaart.



**Infoleht kokkupuute-eelse profülaktika kohta ravimit väljakirjutavatele arstidele:**

- Meeldetuletus olulise ohutusteabe kohta Truvada kasutamisel kokkupuute-eelseks profülaktikaks täiskasvanutel ja noorukitel
- Meeldetuletus tegurite kohta, mis aitavad tuvastada isikuid, kellel on suur HIV-1-ga nakatumise risk
- Meeldetuletus selle kohta, et diagnoosimata HIV-1-infektsiooniga isikutel on HIV-1 ravimiresistentsuse tekkerisk
- Ohutusala teave ravijärgimuse, HIV-i analüüside kohta ning toime kohta neerufunktsioonile ja luudele ning HBV korral.

**Kokkupuute-eelse profülaktika kontroll-leht ravimit väljakirjutavatele arstidele:**

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

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

- Meeldetuletused, mida isik peab teadma enne Truvada võtmist ja selle võtmise ajal, et vähendada HIV-infektsiooni tekkeriski
- Meeldetuletus soovitatavast annustamisskeemist täpse kinnipidamise olulisuse kohta.
- Annab teavet Truvada võtmise kohta
- Annab teavet võimalike kõrvaltoimete kohta
- Annab teavet Truvada säilitamise kohta.

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

- Meeldetuletused pidada kinni annustamisskeemist
- Meeldetuletus käia plaanijärgsetel kliinikuvisiitidel.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PUDELI JA PAKENDI TEKST

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Truvada 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti.  
60 (2 pudelit, mõlemas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.  
90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/305/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/04/305/003 60 (2 x 30) õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/04/305/002 90 (3 x 30) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Truvada [Ainult välispakendil]

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC {number}  
SN {number}  
NN {number}  
[Ainult välispakendil]

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Truvada 200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil

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

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

#### Infolehe sisukord

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

#### 1. Mis ravim on Truvada ja milleks seda kasutatakse

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

- **Truvada't kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel**
- **Seda kasutatakse ka HIV raviks 12- kuni alla 18-aastastel noorukitel kehakaaluga vähemalt 35 kg**, kes on eelnevalt juba saanud ravi teiste HIV ravimitega, mis neil enam ei toimi või on põhjustanud kõrvaltoimeid.
  - Truvada't tuleb HIV-infektsiooni raviks kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.
  - Truvada't võib manustada eraldi samas annuses kasutatavate emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili asemel.

**See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks.** Truvada kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

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

## 2. Mida on vaja teada enne Truvada võtmist

Truvada't ei tohi võtta HIV-i ravimiseks või HIV-i nakatumise riski vähendamiseks, kui olete emtritsitabiini, tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

→ **Kui see puudutab teid, öelge seda otsekohe oma arstile.**

### Enne Truvada võtmist HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks:

Truvada aitab ainult vähendada HIV-ga nakatumise riski **enne**, kui olete nakkuse saanud.

- **HIV-i haigestumise riski vähendamiseks peate olema HIV-negatiivne enne Truvada-ravi alustamist.** Peate end analüüsima ja veenduma, et teil pole juba HIV-infektsiooni. Ärge võtke Truvada't riski vähendamiseks, kui teile ei kinnitata, et olete HIV-negatiivne. Inimesed, kellel on HIV, peavad võtma Truvada't koos teiste ravimitega.
- **Paljud HIV-analüüsid ei pruugi tuvastada hiljutist nakatumist.** Kui teil tekib gripilaadne haigus, võib see tähendada, et olete hiljuti nakatunud HIV-ga. Alltoodud sümptomid võivad olla HIV-infektsiooni sümptomid:
  - väsimus
  - palavik
  - liigese- või lihasvalu
  - peavalu
  - oksendamine või kõhulahtisus
  - lööve
  - öine higistamine
  - suurenenud lümfisõlmed kaelal või kubemepiirkonnas
- **Rääkige arstile gripilaadsest haigusest** Truvada ravile eelneval kuul või mis tahes ajal Truvada võtmise ajal.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

#### Truvada võtmise ajal HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks:

- Riski vähendamiseks võtke Truvada't iga päev, **mitte ainult siis, kui arvate, et teil on olnud HIV-infektsiooniga nakatumise oht.** Ärge jätke ühtegi Truvada annust vahele ega lõpetage selle võtmist. Annuse vahelejätmine võib suurendada HIV-ga nakatumise riski.
- Tehke regulaarselt HIV-testi.
- Kui arvate, et olete nakatunud HIV-iga, rääkige sellest kohe oma arstile. Arst võib tahta teha täiendavaid analüüse, et kontrollida, kas olete endiselt HIV-negatiivne.
- **Ainult Truvada võtmine ei pruugi takistada HIV-ga nakatumist.**
  - Truvada võtmise ajal peate jätkama ka turvalisema seksi harrastamist. Seemnevedeliku, tupeeritise või verega kokkupuute vähendamiseks kasutage kondoomi.
  - Ärge jagage isiklikke vahendeid, millel võib olla verd või kehavedelikke, nt hambaharju ja žilette.
  - Ärge jagage ega kasutage uuesti nõelu või muid süstimis- või ravimi manustamise vahendeid.
  - Tehke teiste sugulisel teel levivate infektsioonide (süüfilis, gonorröa) analüüsid. Need infektsioonid võivad põhjustada kergemat nakatumist HIV-ga.

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



## Truvada võtmise ajal HIV-i raviks või HIV-iga nakatumise riski vähendamiseks:

- **Truvada võib kahjustada neerusid.** Enne ravi ja ravi ajal võib arst määrata teile vereanalüüsid, et mõõta neerufunktsiooni. Öelge oma arstile, kui teil on olnud neeruhaigus või kui analüüsid on näidanud, et teil on neerudega probleeme. Truvada't ei tohi anda noorukitele, kellel on probleeme neerudega. Kui teil on neerudega probleeme, võib teie arst soovitada teil lõpetada Truvada võtmise, või kui teil on juba HIV, võtta Truvada't harvemini. Truvada kasutamine ei ole soovitatav, kui teil on raske neeruhaigus või saate dialüüsi.
- **Luuprobleemid** (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud) võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4, Võimalikud kõrvaltoimed). Rääkige oma arstile, kui teil on luuvalu või luumurrud.

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

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

Teatage oma arstile, kui teate, et te põete osteoporoosi. Osteoporoosiga patsientidel on suurem luumurdude risk.

- **Öelge oma arstile, kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** HIV-iga nakatunud patsientidel, kellel on ka maksahaigus (sh krooniline B- või C-hepatiit), keda ravitakse retroviirusvastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb B- või C-hepatiit, valib teie arst teile parima raviskeemi.
- Enne Truvada võtmise alustamist **tehke kindlaks, ega teil ei ole B-hepatiidi viirust (HBV).** Kui teil on HBV, on Truvada võtmise lõpetamisel tõsine maksaprobleemide tekkerisk hoolimata sellest, kas teil on ka HIV või mitte. Oluline on mitte lõpetada Truvada võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata, vt lõik 3, Ärge lõpetage Truvada võtmist.
- **Öelge oma arstile, kui olete üle 65 aasta vana.** Truvada't ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel.
- **Kui teil on laktoositalumatus, pidage nõu oma arstiga** (vt allpool selle lõigu alljaotist „Truvada sisaldab laktoosi“).

## Lapsed ja noorukid

Truvada't ei kasutata alla 12-aastastel lastel.

## Muud ravimid ja Truvada

**Ärge võtke Truvada't**, kui te juba kasutate teisi ravimeid, mis sisaldavad Truvada koostisosi (emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili) või ükskõik milliseid teisi viirusvastaseid ravimeid, mis sisaldavad tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili.

**Truvada võtmine koos muude ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid:** väga tähtis on öelda oma arstile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest.

- aminoglükosiidid (bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- amfoteritsiin B (seeninfektsioonide raviks)
- foskarnet (viirusinfektsioonide raviks)

- gantsükloviir (viirusinfektsioonide raviks)
- pentamidiin (infektsioonide raviks)
- vankomütsiin (bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- interleukiin-2 (vähi raviks)
- tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks)
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid, luu- või lihasvalu leevendamiseks)

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

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

**Truvada võtmise koos teiste didanosini sisaldavate ravimitega (HIV-infektsiooni raviks).**

Kasutades Truvada't koos teiste viirusvastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosini, võib didanosini sisaldus veres suureneja ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosini sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärmepõletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustab surma. Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid ravida tenofoviiri ja didanosini kombinatsiooniga.

→ **Teatage oma arstile**, kui te võtate mis tahes muid ravimeid. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

**Truvada koos toidu ja joogiga**

- Alati kui võimalik, tuleb Truvada't võtta koos toiduga.

**Rasedus ja imetamine**

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

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

- **Ärge toitke last rinnaga Truvada-ravi ajal**, sest selles ravimis sisalduv toimeaine eritub inimese rinnapiima.
- HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga**.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Truvada võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib Truvada võtmise ajal uimasus, **ärge juhtige autot** ega kasutage masinaid või mehhanisme.

**Truvada sisaldab laktoosi**

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

## Truvada sisaldab naatriumi

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

### 3. Kuidas Truvada't võtta

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

#### Truvada soovitatav annus HIV-i ravimiseks on:

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

#### Truvada soovitatav annus HIV-iga nakatumise riski vähendamiseks on:

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

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

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

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

#### Kui te võtate Truvada't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Truvada't kogemata rohkem kui on soovitatud annus, pidage nõu oma arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse kiirabiosakonda nõustamiseks. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

#### Kui annus jääb vahele

On tähtis, et te ei jäta ühtegi Truvada annust võtmata.

- **Kui märkate seda 12 tunni jooksul** Truvada plaanipärasest võtmise ajast, võtke tablett eelistatult koos toiduga niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus oma tavalisel ajal.
- **Kui märkate seda 12 tunni või rohkema aja jooksul pärast** Truvada plaanipärasest võtmist, jätke vahelejäädud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus eelistatult koos toiduga raviskeemis ettenähtud ajal.

**Kui oksendasite vähem kui ühe tunni jooksul pärast Truvada võtmist**, võtke teine tablett. Teist tabletti ei ole vaja võtta, kui oksendasite rohkem kui 1 tund pärast Truvada võtmist.

#### **Ärge lõpetage Truvada võtmist**

- **Kui võtate Truvada't HIV-infektsiooni raviks**, võib tablettide võtmise lõpetamine vähendada teile arsti poolt määratud HIV-vastase ravi tõhusust.
- **Kui võtate Truvada't HIV-ga nakatumise riski vähendamiseks**, ärge lõpetage Truvada võtmist ega jätkke annuseid vahele. Truvada kasutamise lõpetamine või annuste vahelejätmine võib suurendada HIV-infektsiooniga nakatumise riski.
  - **Ärge lõpetage Truvada võtmist ilma arstiga nõu pidamata.**
- **Kui teil on B-hepatiit**, on eriti oluline mitte lõpetada Truvada-ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnedel kaugemalearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel pole ravi lõpetamine soovitatav, kuna see võib põhjustada hepatiidi ägenemist, mis võib olla eluohtlik.
  - **Teatage oma arstile otsekohe** uutest või ebataavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

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

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

##### **Võimalikud tõsised kõrvaltoimed:**

- **Laktatsidoos** (piimhappe liiasus veres) on harv, aga potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime. Laktatsidoosi esineb sagedamini naistel (eriti ülekaalulistel) ja maksahaigusega inimestel. Järgmised võivad olla laktatsidoosi sümptomiteks:
  - sügav kiirenenud hingamine
  - unisus
  - iiveldus, oksendamine
  - kõhuvalu.
  - **Kui arvate, et teil on laktatsidoos, otsige kohe meditsiinilist abi.**
- **Põletiku või infektsiooni mis tahes sümptomid.** Mõnel patsiendil, kellel on kaugemalearenenud HIV-infektsioon (AIDS) ja oportunistlike infektsioonide (nõrga immuunsüsteemiga inimestel tekkivad infektsioonid) sisaldav anamnees, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida varasemate infektsioonide sümptomid. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud keha immuunreaktsiooni paranemisest, mis võimaldab kehal võidelda infektsioonidega, mis võivad olla olnud olemas ilma selgete sümptomiteta.
- **Autoimmuunhäired**, kui immuunsüsteem ründab tervet kudet, võivad samuti tekkida pärast HIV-infektsiooni raviks mõeldud ravimite võtmise alustamist. Autoimmuunhäired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi algust. Jälgige infektsiooni mis tahes sümptomeid või teisi sümptomeid, nt:
  - lihasnõrkus;
  - kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus;
  - südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus.

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

### **Võimalikud kõrvaltoimed**

#### **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed**

(võivad tekkida rohkem kui 1-l 10-st inimesest):

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

*Analüüsid võivad näidata:*

- vere fosfaadisisalduse vähenemist
- kreatiinkinaasi tõus.

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed**

(võivad tekkida kuni 1-l 10-st inimesest):

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

*Analüüsid võivad näidata:*

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

#### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**

(võivad tekkida kuni 1-l 100-st inimesest):

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

*Analüüsid võivad näidata:*

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

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed**

(võivad tekkida kuni 1-l 1000-st inimesest):

- laktatsidoos (vt *Võimalikud tõsised kõrvaltoimed*)
- rasvmaks
- kollane nahk või silmad, sügelus, või valu kõhus, mis on põhjustatud maksapõletikust
- neerupõletik, rohke urineerimine ja janutunne, neerufunktsiooni kahjustus, neerutuubulite rakkude kahjustus
- luude pehmenemine (kaasneb luuvalu ning mõnikord tekivad luumurrud)

- seljavalu, mida põhjustavad probleemid neerudega.

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

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

Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata.

- **Luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi (nt Truvada't) saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla ravimi pikaajaline võtmine, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, väga nõrk immuunsüsteem ja ülekaalulisus. Osteonekroosi tunnused on:
  - liigesejäikus
  - liigesevalud (eriti puusas, põlves ja õlas)
  - liikumiskõhatused.
- **Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.**

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

#### **Muud toimed lastel**

- Emtritsitabiini saanud lastel tekkisid väga sageli naha värvuse muutused,
  - sealhulgas laiguline naha tumenemine.
- Lastel esines sageli vähenenud punaliblede arvu (aneemia).
  - See võib lapsel põhjustada väsimust või hingeldust.
- **Kui märkate mis tahes nimetatud sümptomit, rääkige sellest oma arstile.**

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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

### **5. Kuidas Truvada't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja pakendil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Truvada sisaldab

- **Toimeained on emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil.** Truvada õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (mis vastab 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraadile või 136 mg tenofoviirile).
- **Teised koostisosad on** naatriumkroskarmelloos (E468), glütserooltriatsetaat (E1518), hüpromelloos (E464), indigokarmiin (E132), laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat (E572), mikrokristalliline tselluloos (E460), eelželatiniseeritud tärklis (gluteenivaba), titaandioksiid (E171).

### Kuidas Truvada välja näeb ja pakendi sisu

Truvada õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, mandlikujulised tabletid, mille ühele küljele on märgitud „GILEAD“ ja teisele „701“. Pudelis on 30 Truvada tabletti. Igas pudelis on kuivatusaine (silikageel) pakike, mis tuleb tablettide kaitseks pudelisse jätta. Kuivatusaine (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja 60 (2 pudelit, mõlemas 30) ja 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

### Tootja:

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Iirimaa

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

#### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Infoleht on viimati uuendatud.**

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