

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Truvada 200 mg/245 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (съответстващи на 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат или 136 mg тенофовир).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 96 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Синя филмирана таблетка с форма на капсула с размери 19 mm x 8,5 mm, с вдлъбнато релефно означение „GILEAD” от едната страна, а на другата - „701”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на HIV-1 инфекция:

Truvada е показан за комбинирана антиретровирусна терапия за лечение на възрастни, инфектирани с HIV-1 (вж. точка 5.1).

Truvada е показан и за лечение на юноши, инфектирани с HIV-1, с резистентност към нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) или токсичност, изключващи възможността за употреба на средства от първа линия (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Предекспозиционна профилактика (ПрЕП):

Truvada е показан в комбинация с по-безопасни сексуални практики за предекспозиционна профилактика за намаляване на риска от придобита по полов път HIV-1 инфекция при високорискови възрастни и юноши (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Truvada трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекции.

Дозировка

Лечение на HIV при възрастни и юноши на възраст 12 години или по-големи, с тегло най-малко 35 kg: една таблетка веднъж дневно.

Превенция на HIV при възрастни и юноши на възраст 12 години или по-големи, с тегло най-малко 35 kg: една таблетка веднъж дневно.

Емтрицитабин и тенофовир дизопроксил се предлагат като отделни лекарствени продукти за лечение на HIV-1 инфекция, ако се налага прекратяване или промяна на дозата на една от

съставките на Truvada. Моля направете справка с Кратката характеристика на тези лекарствени продукти.

Ако е пропусната една доза Truvada в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането му, Truvada трябва да се приеме възможно най-скоро и обичайната дозова схема трябва да се продължи. Ако е пропусната една доза Truvada с повече от 12 часа и вече почти е дошло време за следващата доза, пропуснатата доза не трябва да се приема и обичайната дозова схема трябва да се продължи.

Ако се появи повръщане в рамките на 1 час след приема на Truvada, трябва да се приеме друга таблетка. Ако се появи повръщане след повече от 1 час след приема на Truvada, втора доза не трябва да се приема.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст: Не се налага адаптиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане: Емтрицитабин и тенофовир се елиминират чрез бъбречна екскреция и експозицията на емтрицитабин и тенофовир се повишава при индивиди с бъбречна дисфункция (вж. точки 4.4 и 5.2).

Възрастни с бъбречно увреждане:

Truvada трябва да се прилага при индивиди с креатининов клирънс (CrCl) < 80 ml/min, само ако се приема, че потенциалните ползи надвишават потенциалните рискове. Вижте Таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за прилагане при възрастни с бъбречно увреждане

	Лечение на HIV-1 инфекция	Предекспозиционна профилактика
Леко бъбречно увреждане (CrCl 50-80 ml/min)	Ограничени данни от клинични проучвания подкрепят прилагането веднъж дневно (вж. точка 4.4).	Ограничени данни от клинични проучвания подкрепят прилаганетоведнъж дневно при инфектирани с HIV-1 индивиди с CrCl 60-80 ml/min. Не се препоръчва употреба при инфектирани с HIV-1 индивиди с CrCl < 60 ml/min, тъй като не е проучван при тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2).
Умерено бъбречно увреждане (CrCl 30-49 ml/min)	Препоръките за приложение на всеки 48 часа се базират на моделиране на фармакокинетични данни при единична доза емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при неинфектирани с HIV пациенти с различни степени на бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).	Не се препоръчва за употреба при тази популация.
Тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) и пациенти на хемодиализа	Не се препоръчва, тъй като не е възможно да се постигне подходящо понижение на дозата с комбинираната таблетка.	Не се препоръчва за употреба при тази популация.

Педиатрични пациенти с бъбречно увреждане:

Не се препоръчва за употреба при индивиди на възраст под 18 години с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане: Не се налага корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на Truvada при деца на възраст под 12 години не са установени (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение. За предпочитане е Truvada да се приема с храна.

Филмираната таблетка може да се разтвори в около 100 ml вода, портокалов или гроздов сок, след което веднага да се изпие.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употреба за предекспозиционна профилактика при индивиди с неизвестен или положителен HIV-1 статус.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предаване на HIV

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на HIV от инфектирани индивиди.

Пациенти с HIV-1 мутации

Truvada трябва да се избягва при пациенти с предшестващо антиретровирусно лечение, с HIV-1 с K65R мутация (вж. точка 5.1).

Обща стратегия за превенция на HIV-1 инфекция

Не винаги Truvada е ефективен при превенцията на придобиване на HIV-1. Времето до началото на протекцията след започване на Truvada е неизвестно.

Truvada трябва да се използва за предекспозиционна профилактика само като част от стратегията за обща превенция на HIV-1 инфекция, включваща използване на други мерки за превенция на HIV-1 (напр. последователна и правилна употреба на презерватив, познания за HIV-1 статуса, редовно изследване за други инфекции, предавани по полов път).

Риск от резистентност при неоткрита HIV-1 инфекция:

Truvada трябва да се използва за намаляване на риска от придобиване на HIV-1 само при индивиди, за които е потвърдено, че са HIV отрицателни (вж. точка 4.3). Когато Truvada се използва за предекспозиционна профилактика, трябва да се препотвърждава на чести интервали, че индивидите са HIV-1 отрицателни (напр. най-малко на всеки 3 месеца), като се използва комбиниран антиген/антитяло тест.

Приложен самостоятелно Truvada не представлява цялостен режим за лечение на HIV-1 и при индивиди с неоткрита HIV-1 инфекция, които приемат само Truvada, са възникнали мутации на HIV-1 резистентност.

При наличие на клинични симптоми, съответстващи на остра вирусна инфекция, и съмнение за скорошни (< 1 месец) експозиции на HIV-1, употребата на Tuvada трябва да се отложи за най-малко един месец и HIV-1 статусът да се препотвърди, преди започване на Tuvada за предекспозиционна профилактика.

Значимост на придържането към лечението:

Ефективността на Tuvada за намаляване на риска от придобиване на HIV-1 корелира силно с придържането към лечението, както е доказано чрез измеримите нива на лекарството в кръвта (вж. точка 5.1). Неинфектираните с HIV-1 индивиди трябва да бъдат съветвани на чести интервали да се придържат стриктно към препоръчителната дневна схема на прилагане на Tuvada.

Пациенти с инфекция с вируса на хепатит В или С

Инфектираните с HIV-1 пациенти с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с антиретровирусна терапия, са с повишен риск за развитие на тежки и потенциално летални нежелани чернодробни реакции. Лекарите трябва да имат предвид съвременните насоки за лечение на HIV за овладяването на HIV инфекция при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В (HBV) или вируса на хепатит С (HCV).

Безопасността и ефикасността на Tuvada за предекспозиционна профилактика при пациенти с HBV или HCV инфекция не са установени.

В случай на едновременна антивирусна терапия за хепатит В или С, моля, вижте също съответните Кратки характеристики на продукта за тези лекарствени продукти. Вижте също *Употреба с ледипасвир и софосбувир или софосбувир и велпатасвир* по-долу.

Тенофовир дизопроксил е показан за лечението на HBV, а емтрицитабин е показал активност срещу HBV във фармакодинамични проучвания, но безопасността и ефикасността на Tuvada не са точно установени при пациенти с хронична инфекция с HBV.

Прекратяването на терапията с Tuvada при пациенти, инфектирани с HBV, може да е свързано с тежки остри обостряния на хепатита. При пациенти, инфектирани с HBV, при които се прекрати лечението с Tuvada, трябва да се следят внимателно клиничните и лабораторни показатели в продължение на поне няколко месеца след спиране на лечението. Ако е подходящо, терапията на хепатит В може да се поднови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза прекратяването на лечението не се препоръчва, тъй като обострянето на хепатита след прекратяване на лечението може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Tuvada при пациенти с налични тежки чернодробни нарушения не са установени. Фармакокинетиката на тенофовир е проучена при пациенти с чернодробно увреждане и не се налага адаптиране на дозата. Фармакокинетиката на емтрицитабин не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане. Базирайки се на минималното метаболизиране на емтрицитабин в черния дроб и елиминирането му чрез бъбреците, е малко вероятно да се наложи адаптиране на дозата на Tuvada при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Инфектирани с HIV-1 пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, включително активен хроничен хепатит, имат повишена честота на нарушения на чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и трябва да се проследяват в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

Ефекти върху бъбреците

Емтрицитабин и тенофовир се екскретират предимно през бъбреците чрез комбинация от гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Има съобщения за бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишено ниво на креатинина, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при прилагане на тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.8).

Проследяване на бъбречната функция

Преди започване на Truvada за лечението на HIV-1 инфекция или за употреба в предекспозиционна профилактика, се препоръчва изчисляване на креатининовия клирънс при всички индивиди.

При индивиди без рискови фактори за бъбречно заболяване се препоръчва проследяване на бъбречната функция (креатининов клирънс и серумни фосфати) след две до четири седмици на употреба, след три месеца на употреба, а след това на всеки три до шест месеца.

При индивиди с рискови фактори за бъбречно заболяване се препоръчва по-често проследяване на бъбречната функция.

Вижте също Едновременно приложение на други лекарствени продукти по-долу.

Поведение в зависимост от бъбречната функция при инфектирани с HIV-1 пациенти

Ако серумните фосфати са $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) или креатининовият клирънс е намален до $< 50 \text{ ml/min}$ при пациенти, получаващи Truvada, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, калия в кръвта и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). При пациенти с намален креатининов клирънс до $< 50 \text{ ml/min}$ или намалени нива на серумните фосфати до $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$) трябва да се обмисли евентуално прекъсване на лечението с Truvada. Прекъсване на лечението с Truvada трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Безопасността на Truvada по отношение на бъбреците е проучвана в много ограничена степен само при инфектирани с HIV-1 пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс $< 80 \text{ ml/min}$). При инфектирани с HIV-1 пациенти с креатининов клирънс между $30\text{--}49 \text{ ml/min}$ се препоръчва адаптиране на дозовия интервал (вж. точка 4.2). Ограничени данни от клинични проучвания предполагат, че удълженият дозов интервал не е оптимален и може да доведе до повишаване на токсичността и до евентуално неадекватен отговор. Освен това, при едно малко клинично проучване подгрупата пациенти с креатининов клирънс между 50 и 60 ml/min , които са получавали тенофовир дизопроксил в комбинация с емтрицитабин на всеки 24 часа, са имали 2 до 4 пъти по-висока експозиция на тенофовир и влошаване на бъбречната функция (вж. точка 5.2). Затова е необходима внимателна оценка на съотношението полза/риск, когато Truvada се използва при пациенти с креатининов клирънс $< 60 \text{ ml/min}$ и бъбречната функция трябва да се следи внимателно. Освен това, трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението при пациенти, получаващи Truvada с удължен дозов интервал. Не се препоръчва употребата на Truvada при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) и при пациенти, при които се налага хемодиализа, тъй като не е възможно да се постигне подходящо понижаване на дозата с комбинирани таблетки (вж. точки 4.2 и 5.2).

Поведение в зависимост от бъбречната функция при предекспозиционна профилактика

Truvada не е проучван при инфектирани с HIV-1 индивиди с креатининов клирънс $< 60 \text{ ml/min}$ и затова не се препоръчва за употреба в тази популация. Ако серумните фосфати са $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) или креатининовият клирънс е намален до $< 60 \text{ ml/min}$ при някой индивид, получаващ Truvada за предекспозиционна профилактика, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, калия в кръвта и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия).

При индивиди с намален креатининов клирънс до $< 60 \text{ ml/min}$ или намалени нива на серумните фосфати до $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$) трябва да се обмисли прекъсване на употребата на Tguvada. Прекъсване на употребата на Tguvada трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Ефекти върху костите

Костните аномалии (нечесто предразполагащи към фрактури) може да са свързани с проксимална бъбречна тубулопатия (вж. точка 4.8). Ако се подозират костни аномалии, трябва да се предприемат подходящи консултации.

Лечение на инфекция с HIV-1

При 144-седмично контролирано клинично проучване, сравняващо тенофовир дизопроксил със ставудин в комбинация с ламивудин и ефавиренц при пациенти без предшестваща антиретровирусна терапия, е наблюдавано леко понижение на костната минерална плътност (КМП) на бедрената кост и гръбначния стълб и в двете групи на лечение. Понижението на КМП на гръбначния стълб и промените в костните биомаркери след 144 седмици в сравнение с изходните стойности са били значително по-големи в групата с тенофовир дизопроксил. В същата група понижението на КМП на бедрената кост е било значително по-голямо до 96 седмици. Въпреки това, след 144 седмици не е имало повишен риск за фрактури или доказателства за клинично значими костни аномалии.

В други проучвания (проспективни и кръстосани), най-изразените намаления на КМП са наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор. Алтернативна схема на лечение трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза, които са изложени на висок риск от фрактури.

Предекспозиционна профилактика

В клинични проучвания на инфектирани с HIV-1 индивиди, е наблюдавано леко понижение на КМП. В едно проучване при 498 мъже, средната промяна в КМП от изходно ниво до седмица 24 варира от $-0,4\%$ до $-1,0\%$, като обхваща бедрената кост, гръбнака, шийката на бедрената кост и трохантера, при мъже, които са получавали ежедневна профилактика с Tguvada ($n = 247$) спрямо плацебо ($n = 251$).

Ефекти върху бъбреците и костите при педиатричната популация

Има съмнения, свързани с дългосрочните ефекти върху бъбреците и костите на тенофовир дизопроксил по време на лечението на инфекция с HIV-1 в педиатричната популация. Липсват данни за дългосрочните ефектите на Tguvada върху бъбреците и костите, когато се използва за предекспозиционна профилактика при неинфектирани юноши (вж. точка 5.1). Още повече, че обратимостта на бъбречната токсичност след прекратяване на тенофовир дизопроксил за лечение на HIV-1 или след прекратяване на Tguvada за предекспозиционна профилактика не може да бъде напълно установена.

Препоръча се мултидисциплинарен подход, за да се прецени съотношението полза/риск от употребата на Tguvada за лечение на инфекция с HIV-1 или за предекспозиционна профилактика, да се вземе решение за подходящо проследяване по време на лечението (включително решение за прекратяване на лечението) и да се обмисли необходимостта от допълнително лечение за всеки отделен случай.

При използването на Tguvada за предекспозиционна профилактика трябва да се прави повторна оценка на индивидите при всяка визита, за да се провери дали те все още остават с висок риск от инфекция с HIV-1. Рискът от инфекция с HIV-1 трябва да се балансира спрямо възможността за ефекти върху бъбреците и костите при дългосрочна употреба на Tguvada.

Ефекти върху бъбреците

Има съобщения за бъбречни нежелани реакции, отговарящи на проксимална бъбречна тубулопатия, при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст 2 до < 12 години в клиничното проучване GS-US-104-0352 (вж. точки 4.8 и 5.1).

Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция (креатенинов клирънс и серумни фосфати) трябва да се оцени преди започване на Truvada за лечение на HIV-1 или за предекспозиционна профилактика и трябва да се проследява по време на употребата, както при възрастните (вж. по-горе).

Поведение в зависимост от бъбречната функция

Ако е потвърдено, че серумният фосфат е < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) при педиатрични пациенти, получаващи Truvada, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включително изследвания на кръвната захар, калия в кръвта и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Ако се подозират или са установени бъбречни аномалии, тогава трябва да се направи консултация с нефролог, за да се обсъди евентуално прекъсване на употребата на Truvada. Прекъсване на употребата на Truvada трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

Приложими са същите препоръки, както при възрастните (вж. „Едновременно приложение на други лекарствени продукти” по-долу).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва употребата на Truvada при индивиди на възраст под 18 години с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Truvada не трябва да се започва при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане и трябва да се прекрати при педиатрични пациенти, които са развили бъбречно увреждане по време на употребата на Truvada.

Ефекти върху костите

Употребата на тенофовир дизопроксил може да причини редукция на КМП. Ефектите на свързаните с тенофовир дизопроксил промени на КМП върху костното здраве в дългосрочен план и риска от бъдещи фрактури понастоящем не са известни (вж. точка 5.1),

Ако се подозират или се открият костни аномалии по време на употребата на Truvada при всеки педиатричен пациент, трябва да се направи консултация с ендокринолог и/или нефролог.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки

съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини тежки клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение ако е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Опортюнистични инфекции

При инфектирани с HIV-1 пациенти, получаващи Truvada или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да се развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV и затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Трябва да се избягва приложението на Truvada едновременно или скоро след употреба на нефротоксични лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Ако едновременната употреба с нефротоксични средства е неизбежна, бъбречната функция трябва да бъде следена седмично.

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или няколко нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при инфектирани с HIV-1 пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако Truvada се прилага едновременно с НСПВС, бъбречната функция съответно трябва да бъде следена.

Има съобщения за по-висок риск от бъбречно увреждане при инфектирани с HIV-1 пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил в комбинация с протеазен инхибитор, усилен с ритонавир или кобицистат. При тези пациенти се изисква непрекъснато следене на бъбречната функция (вж. точка 4.5). При инфектирани с HIV-1 пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците трябва да се направи внимателна преценка на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с усилен протеазен инхибитор.

Truvada не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид или други цитидинови аналози като ламивудин (вж. точка 4.5). Truvada не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

Употреба с ледипасвир и софосбувир, софосбувир и велпатасвир или софосбувир, велпатасвир и воксилапревир

Доказано е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир повишава плазмената концентрация на тенофовир, особено когато се използва включен в схема за лечение на HIV, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен ехансер (ритонавир или кобицистат).

Безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен ехансер не е установена. Потенциалният риск и ползата, свързани с едновременното приложение, трябва да бъдат преценени, особено при пациенти с повишен риск от бъбречна дисфункция. Пациентите, които приемат ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир едновременно с тенофовир дизопроксил и усилен HIV протеазен инхибитор, трябва да бъдат наблюдавани за нежелани лекарствени реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.

Едновременно приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин

Едновременното приложение не се препоръчва, защото води до 40-60% повишаване на системната експозиция на диданозин, което може да повиши риска от свързани с диданозин нежелани реакции (вж. точка 4.5). Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален край. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин при доза от 400 mg дневно е било свързано със значително намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вълтреклетъчно взаимодействие, повишаващо фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалена доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапия с тенофовир дизопроксил, е била свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации.

Тройна нуклеозидна терапия

Има съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранен стадий при инфектирани с HIV-1 пациенти, когато тенофовир дизопроксил е бил комбиниран с ламивудин и абакавир, както и с ламивудин и диданозин, при схема на приложение веднъж дневно. Съществува голямо структурно сходство между ламивудин и емтрицитабин и сходства във фармакокинетиката и фармакодинамиката на тези две вещества. По тази причина същите проблеми може да се наблюдават при приложение на Truvada с трети нуклеозиден аналог.

Старческа възраст

Truvada не е проучван при индивиди над 65-годишна възраст. Индивидите над 65-годишна възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при приложение на Truvada при по-възрастни хора.

Помощни вещества

Truvada съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Тъй като Truvada съдържа емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, всички взаимодействия, които са идентифицирани поотделно при тези вещества, може да се появят и при Truvada. Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир в стационарно състояние остават непроменени при едновременно приложение на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил в сравнение с отделното прилагане на всеки лекарствен продукт.

In vitro и клинични проучвания на фармакокинетичните взаимодействия са показали, че възможността за осъществени чрез CYP450 взаимодействия, включващи емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, с други лекарствени продукти е малка.

Не се препоръчва едновременно приложение

Truvada не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид или други цитидинови аналози като ламивудин (вж. точка 4.4). Truvada не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

Диданозин: Не се препоръчва едновременното приложение на Truvada и диданозин (вж. точка 4.4 и Таблица 2).

Лекарствени продукти с бъбречно елиминирани: Тъй като емтрицитабин и тенофовир се елиминират основно от бъбреците, едновременното приложение на Truvada с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активната тубулна секреция (напр. цидофовир), може да повишат серумните концентрации на емтрицитабин, тенофовир и/или на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Трябва да се избягва прилагането на Truvada едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до аминокликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия

Взаимодействия между съставките на Truvada или отделната(ите) ѝ съставка(и) и други лекарствени продукти са изброени в Таблица 2 по-долу (повишаването е отбелязано с „↑”, понижаването с „↓”, липсата на промяна с „↔”, два пъти дневно с „b.i.d.” и един път дневно с „q.d.”). Ако е наличен, 90% доверителният интервал е посочен в скоби.

Таблица 2: Взаимодействия между Truvada или отделната(ите) ѝ съставка(и) и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
АНТИ-ИНФЕКЦИОЗНИ		
Антиретровирусни		
Протеазни инхибитори		
Атазанавир/Ритонавир/Тенофовир дизопроксил (300 mg веднъж дневно/100 mg веднъж дневно/245 mg веднъж дневно)	Атазанавир: AUC: ↓ 25% (↓ 42 до ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 до ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 до ↑ 10) Тенофовир: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Атазанавир/Ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Дарунавир/Ритонавир/Тенофовир дизопроксил (300 mg веднъж дневно/100 mg веднъж дневно/245 mg веднъж дневно)	Дарунавир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително бъбречни нарушения.
Дарунавир/Ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир/Тенофовир дизопроксил (400 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/245 mg два пъти дневно)	Лопинавир/Ритонавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32% (↑ 25 до ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 до ↑ 66)	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
НИОТ		
Диданозин/Тенофовир дизопроксил	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60% повишаване на системната експозиция на диданозин, което може да повиши риска от свързани с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с фатален край. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е свързано със значително намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на вътреклетъчно взаимодействие, повишаващо фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечението на инфекция с HIV-1.	Не се препоръчва едновременното приложение на Truvada и диданозин (вж. точка 4.4).
Диданозин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Ламивудин/Тенофовир дизопроксил	Ламивудин: AUC: ↓ 3% (↓ 8% до ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 до ↓ 12) C _{min} : NC Тенофовир: AUC: ↓ 4% (↓ 15 до ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 до ↑ 108) C _{min} : NC	Ламивудин и Truvada не трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.4).
Ефавиренц/Тенофовир дизопроксил	Ефавиренц: AUC: ↓ 4% (↓ 7 до ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 до ↑ 2) C _{min} : NC Тенофовир: AUC: ↓ 1% (↓ 8 до ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 до ↑ 22) C _{min} : NC	Не се налага адаптиране на дозата на ефавиренц.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
АНТИ-ИНФЕКЦИОЗНИ		
Антивирусни средства срещу вируса на хепатит В (HBV)		
Адефовир дипивоксил/Тенофовир дизопроксил	<p>Адефовир дипивоксил: AUC: ↓ 11% (↓ 14 до ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 до ↓ 0) C_{min}: NC</p> <p>Тенофовир: AUC: ↓ 2% (↓ 5 до ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 до ↑ 6) C_{min}: NC</p>	Адефовир дипивоксил и Truvada не трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.4).
Антивирусни средства срещу вируса на хепатит С (HCV)		
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg веднъж дневно/100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно) ¹	<p>Ледипасвир: AUC: ↑ 96% (↑ 74 до ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 до ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 до ↑ 150)</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 до ↑ 49)</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 до ↑ 84)</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 до ↑ 64)</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 до ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 до ↑ 57)</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение с тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg веднъж дневно /100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)¹</p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↓ 27% (↓ 35 до ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 до ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 до ↑ 63)</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 50% (↑ 42 до ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 до ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 до ↑ 70)</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение с тенофовир дизопроксил и ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg веднъж дневно)	<p>Ледипасвир: AUC: ↓ 34% (↓ 41 до ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 до ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 до ↑ 24)</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 98% (↑ 77 до ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 до ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 до ↑ 197)</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg веднъж дневно)	<p>Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 31 до ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 до ↑ 110)</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно) + Долутегравир (50 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Долутегравир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 65% (↑ 59 до ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 до ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 до ↑ 126)</p>	Не се налага адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg веднъж дневно/100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 до ↑ 49)</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↑ 142% (↑ 123 до ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 до ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 до ↑ 350)</p> <p>Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 до ↑ 61)</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 до ↑ 44)</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 до ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 до ↑ 48)</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и атазанавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при приложението му със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg веднъж дневно/100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓ 28% (↓ 34 до ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 до ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 до ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 39% (↑ 33 до ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 до ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 до ↑ 59)</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Лопинавир/Ритонавир (800 mg/200 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓ 29% (↓ 36 до ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 до ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 до ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 до ↑ 85)</p> <p>Лопинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 до ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и лопинавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Ралтегравир (400 mg два пъти дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 до ↑ 48)</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 34 до ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 до ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 до ↑ 79)</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg веднъж дневно)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 до ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↓ 53% (↓ 61 до ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 до ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 до ↓ 48)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 81% (↑ 68 до ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 до ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 до ↑ 143)</p>	Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц се очаква да понижи плазмените концентрации на велпатасвир. Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир с режими, съдържащи ефавиренц, не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
<p>Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg веднъж дневно)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 34 до ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 до ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 до ↑ 92)</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
<p>Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg веднъж дневно)³ + Дарунавир (800 mg веднъж дневно) + Ритонавир (100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: н/п</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: н/п</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Воксилапревир: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ритонавир: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена.</p> <p>Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир (400 mg веднъж дневно) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg веднъж дневно)	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 до ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 до ↑ 16)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 до ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата.
Рибавирин/Тенофовир дизопроксил	Рибавирин: AUC: ↑ 26% (↑ 20 до ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 до ↑ 1) C _{min} : NC	Не се налага адаптиране на дозата на рибавирин.
Антивирусни средства срещу херпесни вируси		
Фамцикловир/Емтрицитабин	<p>Фамцикловир: AUC: ↓ 9% (↓ 16 до ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 до ↑ 11) C_{min}: NC</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↓ 7% (↓ 13 до ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 20 до ↑ 1) C_{min}: NC</p>	Не се налага адаптиране на дозата на фамцикловир.
Антимикробактериални средства		
Рифампицин/Тенофовир дизопроксил	Тенофовир: AUC: ↓ 12% (↓ 16 до ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 до ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 до ↓ 9)	Не се налага адаптиране на дозата.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/Етинилестрадиол /Тенофовир дизопроксил	<p>Норгестимат: AUC: ↓ 4% (↓ 32 до ↑ 34) C_{max}: ↓ 5% (↓ 27 до ↑ 24) C_{min}: NC</p> <p>Етинил естрадиол: AUC: ↓ 4% (↓ 9 до ↑ 0) C_{max}: ↓ 6% (↓ 13 до ↑ 0) C_{min}: ↓ 2% (↓ 9 до ↑ 6)</p>	Не се налага адаптиране на дозата на норгестимат/ етинилестрадиол.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с Truvada (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Такролимус/Тенофовир дизопроксил/ Емтрицитабин	Такролимус: AUC: ↑ 4% (↓ 3 до ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 до ↑ 9) C _{min} : NC Емтрицитабин: AUC: ↓ 5% (↓ 9 до ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 до ↓ 5) C _{min} : NC Тенофовир: AUC: ↑ 6% (↓ 1 до ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 до ↑ 27) C _{min} : NC	Не се налага адаптиране на дозата на такролимус.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон/Тенофовир дизопроксил	Метадон: AUC: ↑ 5% (↓ 2 до ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 до ↑ 14) C _{min} : NC	Не се налага адаптиране на дозата на метадон.

NC = не е изчислено

¹ Данни получени от едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир. Разделеното приложение (през 12 часа едно от друго) предоставя сходни резултати.

² Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

³ Проведено е проучване с допълнителни 100 mg воксилапревир за постигане на експозициите на воксилапревир, които са очаквани при пациенти, инфектирани с HCV.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност) не показват малформации или фетална/неонатална токсичност, свързана с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Проучванията при животни с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Затова употребата на Truvada може да се обмисли по време на бременност, ако е необходимо.

Кърмене

Установено е, че емтрицитабин и тенофовир се екскретират в кърмата. Има недостатъчна информация за ефектите на емтрицитабин и тенофовир при новородени/кърмачета. Затова Truvada не трябва да се използва в периода на кърмене.

Като общо правило се препоръчва инфектирани с HIV жени да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на Truvada. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на емтрицитабин или тенофовир дизопроксил върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Във всеки случай индивидите трябва да бъдат предупредени, че има съобщения за замаяност по време на лечение както с емтрицитабин, така и с тенофовир дизопроксил.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Инфекция с HIV-1: Най-често съобщаваните нежелани реакции, считани за възможно или вероятно свързани с емтрицитабин и/или тенофовир дизопроксил, са били гадене (12%) и диария (7%) при едно отворено, рандомизирано клинично проучване при възрастни (GS-01-934, вж. точка 5.1). Профилът на безопасност на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при това проучване е бил съответен на предишния опит с тези средства, когато всяко едно от тях е прилагано с други антиретровирусни средства.

Предекспозиционна профилактика: Не са установени други нежелани реакции на Truvada при две рандомизирани плацебо-контролирани проучвания (iPrEx, Partners PrEP), в които 2 830 неинфектирани с HIV-1 възрастни са получавали Truvada веднъж дневно за предекспозиционна профилактика. Пациентите са били проследявани съответно в продължение на период с медиана 71 седмици и 87 седмици. Най-честата нежелана реакция, за която се съобщава в групата на лечение с Truvada в проучване iPrEx, е главоболие (1%).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

По-долу в Таблица 3 са изброени нежеланите реакции, за които се приема, че е поне възможно да са свързани с лечението със съставките на Truvada, наблюдавани при клинични проучвания и при постмаркетинговия опит при инфектирани с HIV-1 пациенти, подредени по системно-органични класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Таблица 3: Таблично обобщение на нежеланите реакции, свързани с отделните съставки на Truvada, базирано на опита от клинични проучвания и постмаркетинговия опит

Честота	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>		
Чести:	неутропения	
Нечести:	анемия ²	
<i>Нарушения на имунната система:</i>		
Чести:	алергична реакция	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>		
Много чести:		хипофосфатемия ¹
Чести:	хипергликемия, хипертриглицеридемия	
Нечести:		хипокалиемия ¹
Редки:		лактатна ацидоза
<i>Психични нарушения:</i>		
Чести:	безсъние, патологични сънища	
<i>Нарушения на нервната система:</i>		
Много чести:	главоболие	замаяност
Чести:	замаяност	главоболие

Честота	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>		
Много чести:	диария, гадене	диария, повръщане, гадене
Чести:	повишено ниво на амилазата, вкл. повишено ниво на панкреатичната амилаза, повишено ниво на серумната липаза, повръщане, абдоминална болка, диспепсия	абдоминална болка, раздуване на корема, флатуленция
Нечести:		панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>		
Чести:	повишена серумна аспартат аминотрансфераза (AST) и/или повишена серумна аланин аминотрансфераза (ALT), хипербилирубинемия	повишени нива на трансаминазите
Редки:		чернодробна стеатоза, хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>		
Много чести:		обрив
Чести:	везикулобулозен обрив, пустулозен обрив, макулопапулозен обрив, обрив, сърбеж, уртикария, промяна на цвета на кожата (повишена пигментация) ²	
Нечести:	ангиоедем ³	
Редки:		ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>		
Много чести:	повишено ниво на креатин-киназата	
Нечести:		рабдомиолиза ¹ , мускулна слабост ¹
Редки:		остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) ^{1,3} , миопатия ¹
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>		
Нечести:		повишено ниво на креатинина, протеинурия, проксимална бъбречна тубулопатия, вкл. синдром на Fanconi
Редки:		бъбречна недостатъчност (остра и хронична), остра тубулна некроза, нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) ³ , нефрогенен безвкусен диабет
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>		
Много чести:		астения
Чести:	болка, астения	

¹ Тази нежелана реакция може да се прояви като следствие от проксимална бъбречна тубулопатия. Приема се, че не е причинно свързана с тенофовир дизопроксил при липса на това състояние.

² При прилагане на емтрицитабин при педиатрични пациенти анемията е била честа, а промяната на цвета на кожата (повишена пигментация) - много честа.

³ Тази нежелана реакция е открита в периода на постмаркетингово наблюдение, но не е наблюдавана в рандомизирани контролирани клинични проучвания при възрастни или в клинични проучвания при деца с HIV на емтрицитабин или в рандомизирани контролирани клинични проучвания или при програмата за разширен достъп до тенофовир дизопроксил. Категорията по честота е оценена от статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, получаващи емтрицитабин в рандомизирани контролирани клинични проучвания (n = 1 563) или тенофовир дизопроксил в рандомизирани контролирани клинични проучвания и програмата за разширен достъп (n = 7 319).

Описание на избрани нежелани реакции

Бъбречно увреждане: Препоръчва се следене на бъбречната функция, тъй като Tivicay може да причини бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Проксималната бъбречна тубулопатия, обикновено изчезва или се подобрява след прекратяване на терапията с тенофовир

дизопроксил. Въпреки това, при някои инфектирани с HIV-1 пациенти намаляването на креатининовия клирънс не изчезва напълно, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил. Пациентите с риск от бъбречно увреждане (като пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците на изходно ниво, напреднало HIV заболяване или пациенти, получаващи едновременно нефротоксични лекарства) са с повишен риск да не получат пълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Взаимодействие с диданозин: Не се препоръчва едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин, тъй като води до 40-60% повишаване на системната експозиция на диданозин, което може да повиши риска от свързани с диданозин нежелани реакции (вж. точка 4.5). Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с фатален край.

Метаболитни параметри: По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация: При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза: Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Оценката на нежеланите реакции, свързани с емтрицитабин, се основава на опита от три педиатрични проучвания (n = 169), където инфектирани с HIV педиатрични пациенти без предварителна терапия (n = 123) и с предшестващо лечение (n = 46), на възраст от 4 месеца до 18 години, са били лекувани с емтрицитабин в комбинация с други антиретровирусни средства. В допълнение към нежеланите реакции, съобщени при възрастни, в клиничните проучвания при педиатрични пациенти по-често са възниквали анемия (9,5%) и промяна на цвета на кожата (31,8%), отколкото при възрастните (вж. точка 4.8, *Таблично обобщение на нежеланите реакции*).

Оценката на нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, се основава на две рандомизирани изпитвания (проучвания GS-US-104-0321 и GS-US-104-0352) при 184 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти (на възраст 2 до < 18 години), които са получили лечение с тенофовир дизопроксил (n = 93) или плацебо/активен компаратор (n = 91) в комбинация с други антиретровирусни средства в продължение на 48 седмици (вж. точка 5.1). Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти, получили лечение с тенофовир дизопроксил, са съответствали на тези, наблюдавани в клиничните проучвания на тенофовир дизопроксил при възрастни (вж. точка 4.8 *Таблично обобщение на нежеланите реакции* и 5.1).

Има съобщения за редукция на КМП при педиатрични пациенти. При инфектирани с HIV-1 юноши (на възраст 12 до < 18 години), КМП z-скорвете, наблюдавани при участници, получавали дизопроксил, са били по-ниски от тези, наблюдавани при участници, получавали плацебо. При инфектирани с HIV-1 деца (на възраст 2 до 15 години), КМП z-скорвете, наблюдавани при участници, преминали на лечение с тенофовир дизопроксил, са били по-ниски от тези, наблюдавани при участници, останали на тяхната схема на лечение, съдържаща ставудин или зидовудин (вж. точки 4.4 и 5.1).

В проучване GS-US-104-0352, 89 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст с медиана 7 години (диапазон 2 до 15 години) са били с експозиция на тенофовир дизопроксил за

период с медиана 331 седмици. Осем от 89-те пациенти (9,0%) са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на проксимална бъбречна тубулопатия, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил. Седмина пациенти са имали измерени стойности на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m². От тях 3-ма пациенти са имали клинично значимо понижение на измерената скорост на гломерулна филтрация (GFR) по време на терапията, което се е подобрило след спиране на лечението с тенофовир дизопроксил.

Други специални популации

Индивиди с бъбречно увреждане: Тъй като тенофовир дизопроксил може да предизвика нефротоксичност, се препоръчва внимателно следене на бъбречната функция при всички възрастни с бъбречно увреждане, получаващи Tguvada (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Не се препоръчва употребата на Tguvada при индивиди на възраст под 18 години с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пациенти, коинфектирани с HIV/HBV или HCV: Профилът на нежеланите реакции на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при ограничен брой инфектирани с HIV пациенти в проучване GS-01-934, които са били коинфектирани с HBV (n = 13) или HCV (n = 26), е бил сходен с този, наблюдаван при пациенти, инфектирани с HIV без коинфекция. Въпреки това, както би трябвало да се очаква в тази група пациенти, по-често са се повишавали нивата на AST и ALT в сравнение с общата група пациенти, инфектирани с HIV.

Обостряне на хепатита след прекратяване на лечението: При инфектирани с HBV пациенти има клинични и лабораторни данни за хепатит след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предоизиране

В случаи на предоизиране състоянието на индивида трябва да се следи за признаци на интоксикация (вж. точка 4.8), и ако се налага да се проведе стандартно поддържащо лечение.

До 30% от дозата на емтрицитабин и около 10% от дозата на тенофовир може да се отстранят чрез хемодиализа. Не е известно, дали емтрицитабин или тенофовир може да се отстранят чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусен продукт за системна употреба; антивирусни продукти за лечение на инфекции с HIV, комбинации. АТС код: J05AR03

Механизъм на действие

Емтрицитабин представлява нуклеозиден аналог на цитидина. Тенофовир дизопроксил се конвертира *in vivo* до тенофовир – нуклеозиден монофосфатен (нуклеотиден) аналог на

аденозин монофосфат. Двете вещества емтрицитабин и тенофовир имат специфично действие върху човешкия вирус на имунната недостатъчност (HIV-1 и HIV-2) и вируса на хепатит В.

Емтрицитабин и тенофовир се фосфорилират от клетъчните ензими до съответно емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат. *In vitro* проучванията показват, че и емтрицитабин и тенофовир могат да бъдат напълно фосфорилирани, когато се комбинират заедно в клетките. Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат конкурентно инхибират обратната транскриптаза на HIV-1, което води до прекъсване на ДНК-веригата.

И емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат представляват слаби инхибитори на ДНК-полимеразите при бозайници и няма доказателства за токсичност върху митохондриите *in vitro* или *in vivo*.

Антивирусна активност *in vitro*

При комбиниране на емтрицитабин и тенофовир *in vitro* е наблюдавана синергична антивирусна активност. В комбинирани проучвания с протеазни инхибитори, с нуклеозидни и не-нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза на HIV са наблюдавани адитивни до синергични ефекти.

Резистентност

In vitro: *In vitro* и при някои пациенти, инфектирани с HIV-1, се наблюдава резистентност, която се дължи на развитие на M184V/I мутация за емтрицитабин, или на K65R мутация за тенофовир. Резистентните към емтрицитабин вируси с M184V/I мутация са имали кръстосана резистентност към ламивудин, но са запазили тяхната чувствителност към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин. K65R мутацията може да се селектира от абакавир или диданозин и води до редуция на чувствителността към тези средства и към ламивудин, емтрицитабин и тенофовир. Трябва да се избягва прилагането на тенофовир дизопроксил при пациенти с HIV-1, носител на K65R мутацията. Освен това, K70E заместването в обратната транскриптаза на HIV-1 е селектирано от тенофовир и води до ниско ниво на намалена чувствителност към абакавир, емтрицитабин, ламивудин и тенофовир. HIV-1, който експресира три или повече мутации, свързани с тимидинови аналози (TAMs - *thymidine associated mutations*), включващи или M41L или L210W мутация на обратната транскриптаза, показва по-слаба чувствителност към тенофовир дизопроксил.

In vivo - лечение на HIV-1: В отворено рандомизирано клинично проучване (GS-01-934) при пациенти без предварителна антиретровирусна терапия е било извършено генотипизиране на плазмени HIV-1 изолати от всички пациенти с потвърдена HIV РНК > 400 копия/ml през седмици 48, 96 или 144 или към момента на спиране на лекарството на ранен етап от проучването. Към седмица 144:

- Мутацията M184V/I се е развила при 2/19 (10,5%) от анализирани изолати от пациенти в групата с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил/ефавиренц и при 10/29 (34,5%) от анализирани изолати от групата с ламивудин/зидовудин/ефавиренц (p-стойност < 0,05, точен тест на Fisher, сравняващ групата на лечение с емтрицитабин+тенофовир дизопроксил с тази на лечение с ламивудин/зидовудин сред всички пациенти).
- Нито един от анализирани вируси не е имал K65R или K70E мутацията.
- Генотипна резистентност към ефавиренц, основно K103N мутацията, се е появила при вирусите от 13/19 (68%) пациенти в групата с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил/ефавиренц и при вирусите от 21/29 (72%) пациенти в сравнителната група.

In vivo - предекспозиционна профилактика: Плазмени проби от 2 клинични проучвания на инфектирани с HIV-1 пациенти, iPrEx и Partners PrEP, са били анализирани за 4 HIV-1 варианти, експресиращи аминокиселинни субституции (т.е. K65R, K70E, M184V и M184I), които потенциално придават резистентност към тенофовир или емтрицитабин. В клиничното проучване iPrEx не са открити HIV-1 варианти, експресиращи K65R, K70E, M184V или M184I,

по времето на сероконверсия сред пациентите, които са били инфектирани с HIV-1 след включване в проучването. При 3 от 10 пациенти, които са имали остра инфекция с HIV при включването в проучването, M184I и M184V мутации са открити в HIV на 2 от 2 пациенти в групата на лечение с Truvada и 1 от 8 пациенти в плацебо групата.

В клиничното проучване Partners PrEP не са открити HIV-1 варианти, експресиращи K65R, K70E, M184V или M184I по времето на сероконверсия сред пациенти, които са били инфектирани с HIV-1 по време на проучването. При 2 от 14 пациенти, които са имали остра HIV инфекция при включването в проучването, K65R мутацията е била открита в HIV на 1 от 5 пациенти в групата на лечение с тенофовир дизопроксил 245 mg, а M184V мутацията (свързана с резистентност към емтрицитабин) е била открита в HIV на 1 от 3 пациенти в групата на лечение с Truvada.

Клинични данни

Лечение на HIV-1 инфекция: В отворено рандомизирано клинично проучване (GS-01-934) възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1 и без предварителна антиретровирусна терапия, са получавали или еднократен дневен прием на емтрицитабин, тенофовир дизопроксил и ефавиренц (n = 255), или фиксираната комбинация от ламивудин и зидовудин, прилагана два пъти дневно, и ефавиренц веднъж дневно (n = 254). Пациентите в групите на лечение с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил са получавали Truvada и ефавиренц от седмица 96 до седмица 144. На изходно ниво рандомизираните групи са имали сходни медиани на плазмена HIV-1 РНК (5,02 и 5,00 log₁₀ копия/ml) и сходен брой на CD4 клетките (233 и 241 клетки/mm³). Първичната крайна точка за ефикасност в това проучване е била достигане и поддържане на доказани концентрации на HIV-1 РНК < 400 копия/ml в продължение на 48 седмици. Вторичният анализ на ефикасността след 144 седмици включва делът на пациенти с концентрации на HIV-1 РНК < 400 или < 50 копия/ml и промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходното ниво.

Данните за първичната крайна точка на 48-ата седмица показват, че комбинацията на емтрицитабин, тенофовир дизопроксил и ефавиренц има по-голяма антивирусна ефикасност в сравнение с фиксираната комбинация от ламивудин и зидовудин и ефавиренц, както е показано в Таблица 4. Данните за вторичните крайни точки на седмица 144 също са показани в Таблица 4.

Таблица 4: Данни за ефикасността на седмици 48 и 144 от проучване GS-01-934, при което емтрицитабин, тенофовир дизопроксил и ефавиренц са били прилагани на пациенти с инфекция с HIV-1 без предварителна антиретровирусна терапия

	GS-01-934 48 седмици лечение		GS-01-934 144 седмици лечение	
	Емтрицитабин+ тенофовир дизопроксил+ ефавиренц	Ламивудин+ зидовудин+ ефавиренц	Емтрицитабин+ тенофовир дизопроксил+ ефавиренц*	Ламивудин+ зидовудин+ ефавиренц
HIV-1 РНК < 400 копия/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-стойност	0,002**		0,004**	
% промяна (95% ДИ)	11% (4% до 19%)		13% (4% до 22%)	
HIV-1 РНК < 50 копия/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-стойност	0,021**		0,082**	
% промяна (95% ДИ)	9% (2% до 17%)		8% (-1% до 17%)	

Средна промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходното ниво (клетки/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-стойност	0,002 ^a		0,089 ^a	
Промяна (95% ДИ)	32 (9 до 55)		41 (4 до 79)	

* Пациенти, получаващи емтрицитабин, тенофовир дизопроксил и ефавиренц, са получавали Truvada плюс ефавиренц от седмица 96 до 144.

** P-стойността е на база на Cochran-Mantel-Haenszel теста, стратифициран за брой CD4 клетки на изходно ниво TLOVR = Време до загуба на вирусологичен отговор (Time to Loss of Virologic Response)

a: Van Elteren тест

В рандомизирано клинично проучване (M02-418) 190 възрастни без предшестващо антиретровирусно лечение са били лекувани веднъж дневно с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил в комбинация с лопинавир/ритонавир веднъж или два пъти дневно. През седмица 48 70% и 64% от пациентите са имали HIV-1 РНК < 50 копия/ml, съответно с еднократен и двукратен дневен прием на лопинавир/ритонавир. Средните промени в броя на CD4 клетките от изходните нива са били съответно +185 клетки/mm³ и +196 клетки/mm³.

Ограниченият клиничен опит при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, предполага, че лечението с емтрицитабин или тенофовир дизопроксил в комбинираната антиретровирусна терапия за контролиране на инфекцията с HIV води до редукция на HBV ДНК (съответно редукция 3 log₁₀ и редукция 4 до 5 log₁₀) (вж. точка 4.4).

Предекспозиционна профилактика: В проучването iPrEx (CO-US-104-0288) е направена оценка на Truvada или плацебо при 2 499 инфектирани с HIV мъже (или транссексуални жени), които са имали сексуален контакт с мъже и за които се е смятало, че са с висок риск за инфекция с HIV. Пациентите са проследени в продължение на 4 237 човекогодина. Изходните характеристики са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: Проучена популация от проучване CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Плацебо (n = 1 248)	Truvada (n = 1 251)
Възраст (год.), средно (СО)	27 (8,5)	27 (8,6)
Раса, N (%)		
Чернокожи/афроамериканци	97 (8)	117 (9)
Бели	208 (17)	223 (18)
Смесена/други	878 (70)	849 (68)
Азиатци	65 (5)	62 (5)
Испански/латино етнически произход, N (%)	906 (73)	900 (72)
Сексуални рискови фактори при скрининга		
Брой партньори(ки) през предишните 12 седмици, средно (СО)	18 (43)	18 (35)
URAI през предишните 12 седмици, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI с HIV+ (или с неизвестен статус) партньор(ка) през последните 6 месеца, N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Участие в транссексуален полов контакт през последните 6 месеца, N (%)	510 (41)	517 (41)
Известен(на) HIV+ партньор(ка) през последните 6 месеца, N (%)	32 (3)	23 (2)
Реактивна серумна проба за сифилис, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Инфекция с вируса на обикновения херпес тип 2 в серума, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Положителна проба за левкоцитна естераза в урината, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = анално сношение в ролята на приемник без предпазни средства (unprotected receptive anal intercourse)

Честотите на HIV сероконверсия, общо и в подгрупата на съобщаващите анално сношение в ролята на приемник без предпазни средства, са показани в Таблица 6. Ефикасността корелира строго с придържането към лечението, както е оценено от откриването на плазмените или интрацелуларните нива на лекарството в едно проучване „случай-контрола“ (Таблица 7).

Таблица 6: Ефикасност в проучване CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Плацебо	Truvada	P-стойност ^{a, б}
mITT анализ			
Сероконверсии/N	83/1 217	48/1 224	0,002
Намаляване на относителния риск (95% ДИ) ^б	42% (18%; 60%)		
URAI в рамките на 12 седмици преди скрининга, mITT анализ			
Сероконверсии/N	72/753	34/732	0,0349
Намаляване на относителния риск (95% ДИ) ^б	52% (28%; 68%)		

^a P-стойности от log-rank теста. P-стойностите за URAI се отнасят до нулевата хипотеза, че ефикасността се различава между стрататите на подгрупата (URAI, без URAI).

^б Относително намаляване на риска, изчислено за mITT, базирано на настъпилата сероконверсия, т.е. възникнала след изходно ниво до първата визита след лечението (приблизително 1 месец след последното раздаване на проучваното лекарство).

Таблица 7: Ефикасност и придържане към лечението в проучване CO-US-104-0288 (iPrEx, анализ на съответстващи случай-контрола (matched case-control))

Кохорта	Открито лекарство	Неоткрито лекарство	Намаляване на относителния риск (2-странно 95% ДИ) ^a
HIV-положителни пациенти	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%; 99%)
HIV-отрицателни пациенти със съответстващи контроли	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Намаляването на относителния риск, изчислено от настъпилата (след изходно ниво) сероконверсия от двойнослепия период на лечение и през 8-седмичния период на проследяване. Само проби от пациенти, рандомизирани да получават Truvada, са били оценени за откриваеми плазмени или интрацелуларни нива на тенофовир дизопроксил-ДП.

В клиничното проучване Partners PrEP (CO-US-104-0380) са оценени Truvada, тенофовир дизопроксил 245 mg или плацебо при 4 758 инфектирани с HIV пациенти от Кения или Уганда в серодискордантни хетеросексуални двойки. Пациентите са проследени в продължение на 7 830 човекогодина. Изходните характеристики са обобщени в Таблица 8.

Таблица 8: Проучена популация от проучване CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Плацебо (n = 1 584)	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 1 584)	Truvada (n = 1 579)
Възраст (год.), медиана (Q1, Q3)	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
Пол, N (%)			
Мъжки	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Женски	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Ключови характеристики на двойката, N (%) или медиана (Q1, Q3)			
Омъжена/женен за партньор(ка), участващ(а) в проучването	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Години съвместен живот с партньора(ката)	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Години откакто дискордантният статус се знае	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

Честотата на HIV сероконверсия е показана в Таблица 9. Честотата на HIV-1 сероконверсия при мъжете е била 0,24/100 човекогодни при експозиция на Truvada и честотата на HIV-1 сероконверсия при жените е била 0,95/100 човекогодина при експозиция на Truvada. Ефикасността корелира строго с придържането към лечението, както е било оценено чрез откриване на плазмените или интрацелуларните нива на лекарството и е била по-висока сред участниците в подпроучването, които активно са били съветвани да се придържат към лечението и както е показано в Таблица 10.

Таблица 9: Ефикасност в проучване CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Плацебо	Тенофовир дизопроксил 245 mg	Truvada
Сероконверсии/N ^a	52/1 578	17/1 579	13/1 576
Честота на 100 човекогодина (95% ДИ)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Относително намаляване на риска (95% ДИ)	—	67% (44%; 81%)	75% (55%; 87%)

^a Намаляване на относителния на риск, изчислено за mITT кохорта на базата на настъпилата (след изходно ниво) сероконверсия. Сравненията за групите на активно лечение в проучването са направени спрямо плацебо.

Таблица 10: Ефикасност и придържане към лечението в проучване CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Количествено определяне на проучваното лекарство	Брой с открит тенофовир/общ брой проби (%)		Изчислен риск за HIV-1 протекцията: открит спрямо неоткрит тенофовир	
	Случай	Кохорта	Намаляване на относителния риск (95% ДИ)	p-стойност
Група на лечение с ФТС/тенофовир дизопроксил ^a	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%; 98%)	0,002
Група на лечение с тенофовир дизопроксил ^a	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%; 95%)	< 0,001
Подпроучване за придържане към лечението	Участници в подпроучването за придържане към лечението ^b			
	Плацебо	Тенофовир дизопроксил 245 mg+Truvada	Относително намаляване на риска (95% ДИ)	p-стойност
Сероконверсии/N ^b	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%; 100%)	< 0,001

^a „Случай” = пациент с HIV сероконверсия; „Кохорта” = 100 случайно подбрани пациенти от всяка от групите на лечение с тенофовир дизопроксил 245 mg и Truvada. Само проби от „Случай” и „Кохорта” от пациенти, рандомизирани да получават или тенофовир дизопроксил 245 mg, или Truvada, са оценявани за откриваеми плазмени нива на тенофовир.

^b Участниците в подпроучването са били подложени на активен мониторинг за придържане към лечението, напр. домашни посещения без предупреждение и преброяване на таблетките, както и даване на съвети за подобряване на придържането към схемата на приложение на проучваното лекарство.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Truvada при деца на възраст под 12 години не са установени.

Лечение на инфекция с HIV-1 в педиатричната популация

Не са провеждани клинични проучвания с Truvada при педиатричната популация с инфекция с HIV-1.

Клиничната ефикасност и безопасност на Truvada са установени от проведени проучвания с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, прилагани самостоятелно.

Проучвания с емтрицитабин

При кърмачета и деца, по-големи от 4 месеца, при повечето пациенти, приемащи емтрицитабин, е достигната или поддържана пълна супресия на плазмената HIV-1 РНК в продължение на 48 седмици (при 89% е достигната концентрация ≤ 400 копия/ml, а при 77% е достигната концентрация ≤ 50 копия/ml).

Проучвания с тенофовир дизопроксил

В проучване GS-US-104-0321, 87 инфектирани с HIV-1 пациенти с предварително лечение, на възраст 12 до < 18 години, са били лекувани с тенофовир дизопроксил (n = 45) или плацебо (n = 42) в комбинация с оптимизирано основено лечение (ООЛ) в продължение на 48 седмици. Поради ограничения на проучването не е демонстрирана по-голяма полза от тенофовир спрямо плацебо въз основа на плазмените HIV-1 РНК нива от седмица 24. Въпреки това се очаква полза за юношеската популация въз основа на екстраполация на данните за възрастни и сравнителни фармакокинетични данни (вж. точка 5.2).

При пациенти, получили лечение с тенофовир дизопроксил или плацебо, средният КМП z-скор за лумбалната област на гръбначния стълб е бил съответно -1,004 и -0,809, а КМП z-скорът за цялото тяло: -0,866 и -0,584 на изходно ниво. Средните промени на седмица 48 (край на двойно-сляпата фаза) са били -0,215 и -0,165 КМП z-скор за лумбалната област на гръбначния стълб и -0,254 и -0,179 КМП z-скор за цялото тяло, съответно за групите на лечение с тенофовир дизопроксил и плацебо. Средната скорост на увеличаване на КМП е по-малка в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с плацебо групата. На седмица 48 шестима юноши в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и един юноша в плацебо групата са имали значителна загуба на КМП в лумбалната област на гръбначния стълб (определена като > 4% загуба). Сред 28 пациенти, получаващи 96-седмично лечение с тенофовир дизопроксил, КМП z-скорът се е понижил с -0,341 за лумбалната област на гръбначния стълб и с -0,458 за цялото тяло.

В проучване GS-US-104-0352, 97 пациенти с предварително лечение, на възраст 2 до < 12 години, със стабилна вирусологична супресия, с режими на лечение, съдържащи ставудин или зидовудин, са били рандомизирани или да преминат от лечение със ставудин или зидовудин на лечение с тенофовир дизопроксил (n = 48), или да продължат с първоначалната си схема на лечение (n = 49) за 48 седмици. На седмица 48, 83% от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 92% от пациентите в групата на лечение със ставудин или зидовудин са имали HIV-1 РНК концентрации < 400 копия/ml. Разликата в съотношението на пациентите, които са поддържали концентрации < 400 копия/ml на седмица 48, е била повлияна главно от по-големия брой пациенти, които са спрели лечението, в групата на лечение с тенофовир дизопроксил. След изключване на липсващите данни 91% от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 94% от пациентите в групата на лечение със ставудин или зидовудин са имали HIV-1 РНК концентрации < 400 копия/ml на седмица 48.

Има съобщения за редуция на КМП при педиатрични пациенти. При пациенти, получили лечение с тенофовир дизопроксил или ставудин или зидовудин, средният КМП z-скор за лумбалната област на гръбначния стълб е бил съответно -1,034 и -0,498, а средният КМП z-скор за цялото тяло: -0,471 и -0,386 на изходно ниво. Средните промени на седмица 48 (край на рандомизираната фаза) са били 0,032 и 0,087 в КМП z-скора за лумбалната област на гръбначния стълб и -0,184 и -0,027 в КМП z-скора за цялото тяло, съответно за групите на лечение с тенофовир дизопроксил и ставудин или зидовудин. Средната скорост на костно нарастване на лумбалната област на гръбначния стълб на седмица 48 е била сходна при групата на лечение с тенофовир дизопроксил и групата на лечение със ставудин или зидовудин. Костното нарастване за цялото тяло е било по-малко в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с групата на лечение със ставудин или зидовудин. Един участник на лечение с тенофовир дизопроксил е имал (> 4%) загуба на КМП в лумбалната област на гръбначния стълб на седмица 48, а нито един участник на лечение със ставудин или зидовудин не е имал такава загуба. КМП z-скорът се е понижил с -0,012 за лумбалната област на гръбначния стълб с -0,338 за цялото тяло при 64-имата участници, лекувани с тенофовир дизопроксил за 96 седмици. КМП z-скоровете не са коригирани спрямо височината и теглото.

В проучване GS-US-104-0352, 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%) с експозиция на тенофовир дизопроксил са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на проксимална бъбречна тубулопатия, 4-ма от които са прекратили терапията с

тенофовир дизопроксил (медиана на периода на експозиция на тенофовир дизопроксил: 331 седмици).

Предекспозиционна профилактика в педиатричната популация

Очаква се безопасността и ефикасността на Truvada за предекспозиционна профилактика при юноши, които се придържат към ежедневно прилагане, да са подобни на тези при възрастни на същото ниво на придържане към лечението. Възможните ефекти върху бъбреците и костите при дългосрочна употреба на Truvada за предекспозиционна профилактика при юноши не са известни (вж. точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Биоеквивалентността на една филмирана таблетка Truvada с една твърда капсула емтрицитабин 200 mg и една филмирана таблетка тенофовир дизопроксил 245 mg е установена след прилагане на еднократна доза при здрави индивиди на гладно. След пероралното приложение на Truvada на здрави индивиди емтрицитабин и тенофовир дизопроксил се резорбират бързо и тенофовир дизопроксил се конвертира до тенофовир. Максималните серумни концентрации на емтрицитабин и тенофовир се наблюдават в рамките на 0,5 до 3,0 часа при прием на гладно. Приложението на Truvada с храна води до забавяне достигането на максимална концентрация на тенофовир с около три четвърти часа и до повишаване на AUC и C_{max} за тенофовир съответно с около 35% и 15%, когато се приема с лека или богатата на мазнини храна в сравнение с приложението на гладно. За да се оптимизира абсорбцията на тенофовир, се препоръчва Truvada да се приема за предпочитане с храна.

Разпределение

След интравенозно приложение обемът на разпределение на емтрицитабин и тенофовир е съответно около 1,4 l/kg и 800 ml/kg. След перорално приложение на емтрицитабин или тенофовир дизопроксил те се разпределят почти в целия организъм. *In vitro* свързването на емтрицитабин с човешки плазмени протеини е < 4% и е независимо от концентрацията в интервала 0,02-200 µg/ml. *In vitro* свързването на тенофовир с плазмени или серумни протеини е по-ниско съответно от 0,7 и 7,2% за концентрация на тенофовир в границите 0,01 до 25 µg/ml.

Биотрансформация

Метаболизмът на емтрицитабин е ограничен. Биотрансформацията на емтрицитабин включва оксидация на тиоловата група до 3'-сулфоксидни диастеромери (приблизително 9% от дозата) и конюгиране с глюкуронова киселина до 2'-О-глюкуронид (приблизително 4% от дозата). *In vitro* проучвания са установили, че нито тенофовир дизопроксил, нито тенофовир са субстрати за CYP450 ензимите. Нито емтрицитабин нито тенофовир инхибират *in vitro* лекарствения метаболизъм, осъществен от основните изоформи на човешкия CYP450, включени в биотрансформацията на лекарствата. Също така емтрицитабин не инхибира уридин-5'-дифосфоглюкуронил трансферазата, ензим, отговарящ за глюкуронирането.

Елиминиране

Емтрицитабин се екскретира основно от бъбреците като цялата приложена доза се открива в урината (приблизително 86%) и фекалиите (приблизително 14%). Тринадесет процента от общата доза емтрицитабин се открива в урината като три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min. След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа.

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80% от приложената интравенозно доза се екскретира непроменена с урината. Видимият клирънс на тенофовир е средно около 307 ml/min. Бъбречният клирънс се оценява на

около 210 ml/min, което надвишава гломерулната филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е важна част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение елиминационният полуживот на тенофовир е около 12 до 18 часа.

Старческа възраст

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за емтрицитабин или тенофовир (приложен като тенофовир дизопроксил) при хора в старческа възраст (над 65 години).

Пол

Фармакокинетиките на емтрицитабин и тенофовир са сходни при мъже и жени.

Етническа принадлежност

Не са установени клинично значими различия във фармакокинетиката на емтрицитабин в зависимост от етническата принадлежност. Фармакокинетиката на тенофовир (приложен като тенофовир дизопроксил) не е специфично проучена при различни етнически групи.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с Truvada при деца и юноши (на възраст под 18 години). Фармакокинетиката на тенофовир в стационарно състояние е оценена при 8 инфектирани с HIV-1 пациенти юноши (на възраст 12 до < 18 години) с телесно тегло ≥ 35 kg и при 23 инфектирани с HIV-1 деца на възраст 2 до < 12 години. Постигнатата експозиция на тенофовир при тези педиатрични пациенти, получаващи перорални дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg или 6,5 mg/kg телесно тегло тенофовир дизопроксил до максимална доза 245 mg, е била сходна с експозицията, постигната при възрастни, получаващи дози тенофовир дизопроксил 245 mg веднъж дневно. Не са провеждани фармакокинетични проучвания с тенофовир дизопроксил при деца под 2 години. Най-общо фармакокинетиката на емтрицитабин при кърмачета, деца и юноши (възраст от 4 месеца до 18 години) е сходна с тази при възрастни.

Очаква се фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир (приложен като тенофовир дизопроксил) да е сходна при инфектирани с HIV-1 и неинфектирани юноши въз основа на сходните експозиции на емтрицитабин и тенофовир при инфектирани с HIV-1 юноши и възрастни, както и на сходните експозиции на емтрицитабин и тенофовир при инфектирани с HIV-1 и неинфектирани възрастни.

Бъбречно увреждане

Има ограничени фармакокинетични данни за емтрицитабин и тенофовир, приложени едновременно като отделни лекарствени продукти или като Truvada при участници с бъбречно увреждане. Фармакокинетичните параметри основно са били установени след прилагане на еднократни дози емтрицитабин 200 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg при участници, неинфектирани с HIV с различно по степен бъбречно увреждане. Степента на бъбречното увреждане е определена в зависимост от изходния креатининов клирънс (CrCl - *creatinine clearance*) (нормална бъбречна функция CrCl > 80 ml/min; леко увреждане CrCl = 50-79 ml/min; умерено увреждане CrCl = 30-49 ml/min и тежко увреждане CrCl = 10-29 ml/min).

Средната стойност (% CV – вариационен коефициент) на експозиция на емтрицитабин се е повишила от 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ при участници с нормална бъбречна функция съответно до 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ и 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ при участници с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Средната стойност (% CV) на експозиция на тенофовир се е повишила от 2 185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ при участници с нормална бъбречна функция съответно до 3 064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$, 6 009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ и 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ при участници с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане.

Повишеният дозов интервал за Tuvada при инфектирани с HIV-1 пациенти с умерено бъбречно увреждане се очаква да доведе до по-високи пикови плазмени концентрации и по-ниски C_{min} нива в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. При участници с краен стадий на бъбречна недостатъчност (КСБН), при които се налага хемодиализа, експонирането на веществата значително се е повишило в периода между отделните диализни сеанси до 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ за емтрицитабин в рамките на 72 часа и до 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ за тенофовир в рамките на 48 часа.

Проведено е малко клинично проучване за оценка на безопасността, антивирусната активност и фармакокинетиката на тенофовир дизопроксил в комбинация с емтрицитабин при инфектирани с HIV участници с бъбречно увреждане. Подгрупата участници с изходен креатининов клирънс между 50 и 60 ml/min , получаващи еднократна дневна доза, са имали 2 до 4 пъти повишаване на експозицията на тенофовир и влошаване на бъбречната функция.

Няма проучвания за фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир (приложен като тенофовир дизопроксил) при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане. Липсват данни, въз основа на които да бъдат направени препоръки за дозиране (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Няма проучвания за фармакокинетиката на Tuvada при участници с чернодробно увреждане.

Фармакокинетиката на емтрицитабин при неинфектирани с HBV пациенти с различна степен на чернодробна недостатъчност не е проучена. Най-общо фармакокинетиката на емтрицитабин при пациенти, инфектирани с HBV, е сходна с тази при здрави и при инфектирани с HIV пациенти.

При участници неинфектирани с HIV, но с различно по степен чернодробно увреждане, определено по класификацията на Child-Pugh-Turcotte (CPT), е била приложена еднократна доза от 245 mg тенофовир дизопроксил. Не са установени съществени промени във фармакокинетиката на тенофовир при пациентите с чернодробно увреждане, което предполага, че при такива индивиди не се налага адаптиране на дозата. Средните стойности (% CV) за C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ за тенофовир са били при нормални индивиди съответно 223 (34,8%) ng/ml и 2 050 (50,8%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, сравнено с 289 (46,0%) ng/ml и 2 310 (43,5%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при участници с умерено чернодробно увреждане и 305 (24,8%) ng/ml и 2 740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при участници с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Емтрицитабин: Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Тенофовир дизопроксил: Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност за тенофовир дизопроксил не показват особен риск за хора. Резултатите от изпитванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при нива на експозиция, по-големи или равни на нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват токсичност за бъбреците и костите и понижаване на серумните концентрации на фосфатите. Токсичността за костите е диагностицирана като остеоомалация (при маймуни) и намалена КМП (при плъхове и кучета). Токсичността за костите при млади възрастни плъхове и кучета се е проявила при експозиции ≥ 5 -пъти експозициите при педиатрични или възрастни пациенти; токсичност за костите се е проявила при инфектирани маймуни в юношеска възраст при много високи експозиции след подкожно приложение (≥ 40 -пъти експозицията при пациенти). Резултатите от проучванията с плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редуция на КМП, свързани със съставките.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* теста с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати при един от щамовете, използвани в теста на Еймс и слабо положителни резултати при един UDS (*unscheduled DNA synthesis* – синтеза на ДНК извън S-фазата) тест върху първични хепатоцити от плъх. Той е бил, обаче, отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията за канцерогенност с перорално приложение при плъхове и мишки показват само ниска честота на дуоденални тумори при изключително висока доза при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение при хора.

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, е намалил индекса на жизнеността и телесната маса на кутрета при проучване за пери- и постанатална токсичност при токсични за майката дози.

Комбинация от емтрицитабин и тенофовир дизопроксил: Изпитвания за генотоксичност и токсичност при многократно прилагане в продължение на един месец или по-малко с комбинация от тези две съставки не показват влошаване на токсикологичните ефекти в сравнение с двете съставки поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат (E572)
Микрокристална целулоза (E460)
Прежелатинизирано нишесте (без глутен)

Филмово покритие:

Глицерол триацетат (E1518)
Хипромелоза (E464)
Индигокармин алуминиев лак (E132)
Лактоза монохидрат
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен, съдържаща 30 филмирани таблетки и силикагел за поглъщане на влагата.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки или картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 февруари 2005 г.
Дата на последно подновяване: 20 януари 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежателят на настоящото разрешение за употреба трябва да уведоми Европейската комисия относно маркетинговите планове за лекарствения продукт, обект на настоящото решение.

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще гарантира, че всички лекари, които се очаква да предписват/използват Truvada, са снабдени с пакет за обучение на лекари, съдържащ Кратката характеристика на продукта и подходяща учебна брошура, както е описано подробно по-долу.

- Учебна брошура „HIV и бъбречни заболявания”
- Учебна брошура „HIV и бъбречни заболявания при педиатрични пациенти”

- Обучителна брошура „ПрЕП” за предписващите, озаглавена ‘Важна информация за безопасност, предназначена за предписващите Truvada, относно употребата на Truvada за показанието „Предекспозиционна профилактика (ПрЕП)’.
- Контролен лист „ПрЕП” за предписващите
- Обучителна брошура „ПрЕП” за индивида в риск, озаглавена „Важна информация за Truvada за намаляване на риска от получаване на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV)”
- Напомняща карта „ПрЕП”

Обучителна брошура „HIV и бъбречни заболявания”:

Обучителната брошура „HIV и бъбречни заболявания” трябва да съдържа следните ключови съобщения:

- че при инфектирани с HIV пациенти има повишен риск от бъбречно заболяване, свързан с продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил фумарат, като Truvada;
- че при пациенти с нарушена бъбречна функция Truvada трябва да се използва само ако се счита, че потенциалната полза надвишава потенциалния риск;
- че трябва да се избягва употребата на Truvada при едновременна или скорошна употреба на нефротоксични лекарствени продукти. При употреба на Truvada с нефротоксични лекарствени продукти бъбречната функция трябва да се следи внимателно съгласно препоръчителната схема.
- че на пациентите трябва да бъде направена оценка на бъбречната функция на изходно ниво;
- важноста на редовното проследяване на бъбречната функция по време на лечението с Truvada;
- препоръчителния график за проследяване на бъбречната функция, като се има предвид съществуването или отсъствието на допълнителни рискови фактори за бъбречно увреждане;
- указания за употреба на сметачната линейката за изчисляване на креатининовия клирънс.

Обучителна брошура „HIV и бъбречни заболявания при педиатрични пациенти”:

Обучителната брошура „HIV и бъбречни заболявания при педиатрични пациенти” трябва да съдържа следните ключови съобщения:

- че се препоръчва мултидисциплинарен подход за лечението на педиатрични пациенти;
- че при инфектирани с HIV пациенти има увеличен риск от бъбречно заболяване, свързан с продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил фумарат, като Truvada;
- че Truvada не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане;
- че трябва да се избягва употребата на Truvada при едновременна или скорошна употреба на нефротоксични лекарствени продукти. При употреба на Truvada с нефротоксични лекарствени продукти бъбречната функция трябва да се следи внимателно съгласно препоръчителната схема.
- че на педиатричните пациенти трябва да бъде направена оценка на бъбречната функция на изходно ниво преди започване на терапия с Truvada;
- важноста на редовното проследяване на бъбречната функция по време на лечението с Truvada;
- препоръчителният график за проследяване на бъбречната функция, като се има предвид съществуването или отсъствието на допълнителни рискови фактори за бъбречно увреждане;
- че при потвърждение за серумни фосфати $< 3,0 \text{ mg/dl}$ ($0,96 \text{ mmol/l}$) при педиатричен пациент, получаващ тенофовир дизопроксил фумарат, бъбречната функция трябва да бъде оценена отново в рамките на една седмица. Ако се открият или се подозират

бъбречни аномалии, трябва да се направи консултация с нефролог, за да се обсъди прекъсване на лечението с Truvada.

- че Truvada може да причини редукция на КМП и че свързаните с промените в КМП ефекти на Truvada върху дългосрочното костно здраве и риска от бъдещи фрактури понастоящем не са известни по отношение на педиатричните пациенти;
- че ако се открият или се подозират костни аномалии, трябва да се направи консултация с ендокринолог и/или нефролог.

Обучителна брошура „ПрЕП” за предписващите:

- Напомняне на ключовата информация за безопасност относно употребата на Truvada за ПрЕП при възрастни и юноши
- Напомняне на факторите, които помагат за идентифициране на индивидите с висок риск от придобиване на HIV-1
- Напомняне на риска от развитие на лекарствена резистентност на HIV-1 при недиагностицирани, инфектирани с HIV-1 индивиди
- Предоставя информация за придържане към схемата на лечение, изследванията за HIV, бъбречния, костния и HBV статус.

Контролен лист „ПрЕП” за предписващите:

- Напомняния за оценките/даване на съвети при първоначалната визита и по време на проследяването.

Обучителна брошура „ПрЕП” за индивида в риск (да се предоставя от медицинския специалист (МС):

- Напомняния за това какво трябва да знае индивидът, преди да приеме Truvada за намаляване на риска от получаване на HIV инфекция
- Напомняне на важността на стриктното придържане към препоръчителната схема на прилагане
- Предоставя информация как да се приема Truvada
- Предоставя информация за възможните нежелани реакции
- Предоставя информация как да се съхранява Truvada

Напомняща карта за ПрЕП за индивида в риск (да се предоставя от МС):

- Напомняния за придържане към схемата на прилагане
- Напомняне за посещение за планирана клинична визита.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Truvada 200 mg/245 mg филмирани таблетки
Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (съответстващ на 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат или 136 mg тенофовир).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат, вж. листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки.
90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/305/001 30 филмирани таблетки
EU/1/04/305/002 90 (3 x 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Truvada [Само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор [Само върху вторичната опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}
[Само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Truvada 200 mg/245 mg филмирани таблетки

Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (Emtricitabine/tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Truvada и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Truvada
3. Как да приемате Truvada
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Truvada
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Truvada и за какво се използва

ХИВ Truvada съдържа две активни съставки, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. И двете представляват *антиретровирусни* лекарства, които се използват за лечение на инфекцията с ХИВ. Емтрицитабин е *нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза*, а тенофовир *нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза*. Общо двете групи са познати като НИОТ и действат чрез нарушаване нормалното действие на един ензим (обратна транскриптаза), който е от съществено значение за самовъзпроизвеждането на вируса.

- **Truvada се използва за лечение на инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус тип I (ХИВ-1) при възрастни**
- **използва се и за лечение на ХИВ при юноши на възраст от 12 до под 18 години, с тегло най-малко 35 kg**, лекувани преди с други лекарства за ХИВ, които вече не са ефективни или са предизвикали нежелани реакции.
 - За лечение на инфекцията с ХИВ Truvada винаги трябва да се прилага заедно с други лекарства.
 - Truvada може да се прилага вместо емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, използвани поотделно със същите дози.

Когато приемат това лекарство, **хора, които са ХИВ положителни, все още могат да предадат ХИВ**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Truvada при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ.

- **Truvada се използва и за намаляване на риска от получаване на инфекция с ХИВ-1 при възрастни и юноши на възраст от 12 до под 18 години, с тегло най-малко 35 kg**, когато се приема ежедневно, заедно с по-безопасни сексуални практики.

Вижте точка 2 за списък с предпазни мерки, които трябва да се вземат срещу инфекцията с ХИВ.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Truvada

Не приемайте Truvada за лечение на ХИВ или за намаляване на риска от заразяване с ХИВ, ако сте алергични към емтрицитабин, тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

→ **Ако това се отнася за Вас, незабавно уведомете Вашия лекар.**

Преди да приемете Truvada за намаляване на риска от заразяване с ХИВ:

Truvada може само да помогне за намаляване на Вашия риск от заразяване с ХИВ, **преди** да сте инфектирани.

- **Трябва да сте ХИВ отрицателни преди да започнете да приемате Truvada, за да се намали риска от заразяване с ХИВ.** Трябва да Ви бъде направен тест, за да е сигурно, че все още нямате инфекция с ХИВ. Не приемайте Truvada за намаляване на Вашия риск, ако не е потвърдено, че сте ХИВ отрицателни. Хората, които имат ХИВ, трябва да приемат Truvada в комбинация с други лекарства.
- **Много тестове за ХИВ може да не покажат скорошна инфекция.** Ако получите грипopodobно заболяване, то може да означава, че наскоро сте били инфектирани с ХИВ. Това може да са признаци на инфекция с ХИВ:
 - уморемост
 - повишена температура
 - болки в мускулите и ставите
 - главоболие
 - повръщане или диария
 - обрив
 - нощни изпотявания
 - увеличени лимфни възли на врата или в слабините
- **Уведомете Вашия лекар за всяко грипopodobно заболяване - в месеца преди започването на Truvada или по всяка време, докато приемате Truvada.**

Предупреждения и предпазни мерки

Когато приемате Truvada за намаляване на риска от заразяване с ХИВ:

- **За да намалите риска за себе си, приемайте Truvada всеки ден, а не само когато смятате, че сте били изложени на риск от инфекция с ХИВ.** Не пропускайте никакви дози Truvada и не спирайте приема му. Пропускането на дози може да увеличи Вашия риск да получите инфекция с ХИВ.
- Редовно се изследвайте за ХИВ.
- Ако смятате, че сте инфектирани с ХИВ, незабавно уведомете Вашия лекар. Може да Ви бъдат направени повече изследвания, за да е сигурно, че все още сте ХИВ отрицателни.
- **Само приемането на Truvada може да не спре заразяването Ви с ХИВ.**
 - Винаги практикувайте безопасен секс. Използвайте презервативи за намаляване на контакта със сперма, вагинална течност или кръв.
 - Не споделяйте лични вещи, по които може да има кръв или телесни течности, като четки за зъби или ножчета за бръснене.

- Не споделяйте и не използвайте повторно игли или други приспособления за поставяне на инжекции или приложение на лекарства.
- Изследвайте се за други предавани по полов път инфекции, като сифилис и гонорея. Тези инфекции улесняват инфектирането Ви с ХИВ.

Попитайте Вашия лекар, ако имате някакви допълнителни въпроси относно това как да се предпазите от заразяване с ХИВ или разпространение на ХИВ сред други хора.

Докато приемате Truvada за лечение на ХИВ или за намаляване на риска от заразяване с ХИВ:

- **Truvada може да засегне бъбреците Ви.** Преди и по време на лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за измерване на дейността на бъбреците Ви. Кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате бъбречни заболявания, или ако изследвания са показали бъбречни проблеми. Truvada не трябва да се дава на юноши със съществуващи бъбречни проблеми. Ако имате бъбречни проблеми, Вашият лекар може да Ви посъветва да спрете приема на Truvada или, ако вече имате ХИВ, да приемате Truvada по-рядко. Не се препоръчва употребата на Truvada, ако имате тежко бъбречно заболяване или сте на диализа.

Костни проблеми (понякога водещи до фрактури) могат също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

- **Кажете на Вашия лекар, ако в миналото сте имали или имате чернодробно заболяване, вкл. хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти, инфектирани с ХИВ, които имат и чернодробно заболяване (вкл. хроничен хепатит В или С) и са лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате хепатит В или С, Вашият лекар внимателно ще прецени коя е най-добрата терапевтична схема за Вас.
- **Трябва да знаете Вашия инфекциозен статус по отношение на вируса на хепатит В (ХБВ),** преди да започнете прием на Truvada. Ако имате HBV, има сериозен риск от чернодробни проблеми, когато спрете приема на Truvada, независимо дали имате или нямате ХИВ. Важно е да не спирате приема на Truvada без да сте уведомили Вашия лекар: вижте точка 3, *Не спирайте приема на Truvada*.
- **Кажете на Вашия лекар, ако сте на повече от 65 години.** Truvada не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст.
- **Кажете на Вашия лекар, ако имате непоносимост към лактоза** (вижте „Truvada съдържа лактоза“ по-нататък в тази точка).

Деца и юноши

Truvada не трябва да се прилага при деца под 12-годишна възраст.

Други лекарства и Truvada

Не приемайте Truvada, ако вече приемате други лекарства, съдържащи съставките на Truvada (емтрицитабин и тенофовир дизопроксил) или което и да е друго антивирусно лекарство, съдържащо тенофовир алафенамид, ламивудин или адефовир дипивоксил.

Прием на Truvada с други лекарства, които могат да увредят бъбреците Ви: особено важно е да уведомите Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства, включващи

- аминокликозиди (за бактериални инфекции)
- амфотерицин В (за гъбични инфекции)

- фоскарнет (за вирусни инфекции)
- ганцикловир (за вирусни инфекции)
- пентамидин (за инфекции)
- ванкомицин (за бактериални инфекции)
- интерлевкин-2 (за лечение на рак)
- цидофовир (за вирусни инфекции)
- нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, за облекчаване на костни и мускулни болки)

Ако приемате друго антивирусно лекарство, наречено протеазен инхибитор, за лечение на ХИВ, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания, за да проследи внимателно бъбречната Ви функция.

Важно е също да кажете на Вашия лекар, ако вземате ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за лечение на инфекция с хепатит С.

Прием на Truvada с други лекарства, съдържащи диданозин (за лечение на ХИВ инфекция): Приемът на Truvada с други антивирусни лекарства, които съдържат диданозин, може да повиши нивата на диданозин в кръвта и може да намали броя на CD4 клетките. Има редки съобщения за възпаление на задстомашната жлеза и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), която понякога причинява смърт, когато едновременно са приемани лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли дали да Ви лекува с комбинация от тенофовир и диданозин.

→ **Информирайте Вашия лекар**, ако приемате някое от тези лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Truvada с храна и напитки

- Когато е възможно, Truvada трябва да се приема с храна.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Въпреки че има ограничени клинични данни относно приложението на Truvada при бременни жени, той обикновено не се използва, освен ако не е абсолютно необходимо.
- Ако сте жена и има възможност да забременеете по време на лечението с Truvada, трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, за да избегнете забременяване.
- Ако забременеете или планирате да забременеете, попитайте Вашия лекар относно възможните ползи и рискове от терапията с Truvada за Вас и детето Ви.

Ако по време на бременността сте приемали Truvada Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

- **Недейте да кърмите по време на лечение с Truvada.** Това се налага, защото активните вещества на това лекарство се отделят с човешката кърма.

- Ако сте жена, инфектирана с ХИВ, е препоръчително да не кърмите, за да се избегне предаването на вируса на кърмачето чрез кърмата.

Шофиране и работа с машини

Truvada може да причини замаяност. Ако почувствате замаяност докато приемате Truvada, **не шофирайте** и не използвайте никакви инструменти или машини.

Truvada съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Truvada

- **Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Truvada за лечение на ХИВ е:

- **Възрастни:** една таблетка всеки ден, когато е възможно с храна.
- **Юноши на възраст 12 до под 18 години, с тегло най-малко 35 kg:** една таблетка всеки ден, когато е възможно с храна.

Препоръчителната доза Truvada за намаляване на риска от заразяване с ХИВ е:

- **Възрастни:** една таблетка всеки ден, когато е възможно с храна.
- **Юноши на възраст 12 до под 18 години, с тегло най-малко 35 kg:** една таблетка всеки ден, когато е възможно с храна.

Ако имате проблем с преглъщането, може да разтрошите таблетката с връхчето на лъжица. Разбъркайте праха в около 100 ml (половин чаша) вода, портокалов или гроздов сок и го изпийте веднага.

- **Винаги приемайте препоръчаната Ви от Вашия лекар доза.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.
- **Ако се лекувате за инфекция с ХИВ,** Вашият лекар ще предпише Truvada с други антиретровирусни лекарства. Моля, вижте листовките с информация за пациента на другите антиретровирусни лекарства за указание как да приемате тези лекарства.
- **Ако приемате Truvada за намаляване на риска от заразяване с ХИВ,** взимайте Truvada всеки ден, не само когато смятате, че сте били изложени на риск от инфекция с ХИВ.

Ако имате някакви въпроси, свързани с това как да се предпазите от заразяване с или разпространение на сред други хора, попитайте Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Truvada

Ако случайно сте приели доза Truvada, по-голяма от препоръчителната, обърнете се за съвет към Вашия лекар или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство приемате.

Ако сте пропуснали една доза

Важно е да не пропускате доза Truvada.

- **Ако забележите в рамките на 12 часа** от времето, когато обичайното приемате Truvada, приемете таблетката, за предпочитане с храна, възможно най-скоро. След това приемете следваща доза в обичайното за Вас време.
- **Ако забележите 12 или повече часа след** времето, когато обичайно приемате Truvada, забравете за пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза, за предпочитане с храна, в обичайното за Вас време.

Ако повърнете след по-малко от 1 час след приема на Truvada, вземете друга таблетка. Не е необходимо да приемате друга таблетка, ако сте повърнали след повече от 1 час след приема на Truvada.

Не спирайте приема на Truvada

- **Ако взимате Truvada за лечение на инфекция с ХИВ**, спирането на приема на таблетките може да намали ефективността на терапията срещу ХИВ, препоръчана от Вашия лекар.
- **Ако приемате Truvada за намаляване на риска от заразяване с ХИВ**, не спирайте приема на Truvada и не пропускайте дози. Спирането на употребата на Truvada или пропускането на дози може да увеличат Вашия риск от получаване на инфекция с ХИВ.
 - ➔ **Не спирайте приема на Truvada, без да сте се посъветвали с Вашия лекар.**
- **Ако имате хепатит В**, е особено важно да не спирате лечението с Truvada преди да се посъветвате с Вашия лекар. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза спиране на лечението не се препоръчва, тъй като може да доведе до влошаване на хепатита Ви, което може да е животозастрашаващо.
 - ➔ **Уведомете Вашия лекар незабавно** за нови или необичайни прояви след като спрете лечението, особено прояви, които свързвате с инфекцията с хепатит В.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции:

- **Лактатна ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) - представлява рядка, но потенциално животозастрашаваща нежелана реакция. Лактатната ацидоза възниква по-често при жени, особено ако са с наднормено тегло, и при хора с чернодробно заболяване. Следните може да са признаци на лактатна ацидоза:
 - задълбочено учестено дишане
 - сънливост
 - неразположение (гадене), прилошаване (повръщане)
 - болки в стомаха

→ Ако смятате, че може да имате лактатна ацидоза, трябва незабавно да получите лекарска помощ.

- **Някакви признаци на възпаление и инфекция.** При някои пациенти с напреднала инфекция с ХИВ (СПИН) и с анамнеза за опортюнистични инфекции (инфекции, които възникват при хора със слаба имунна система) признаците и симптомите на възпаление от предишни инфекции може да се появят скоро след започване на лечението срещу ХИВ. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение в имунния отговор на организма, позволяващо на организма да се бори с инфекциите, които може да са съществували без явни симптоми.
 - Може да настъпят и **автоимунни нарушения**, когато имунната система атакува здрава тъкан на организма, след като започнете да приемате лекарства за лечение на инфекция с ХИВ. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Внимавайте за някакви симптоми на инфекция или други симптоми като:
 - мускулна слабост
 - слабост, започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото
 - сърцебиене, треперене или свръхактивност
- Ако забележите тези или някакви други симптоми на възпаление или инфекция, трябва незабавно да получите лекарска помощ.

Възможни нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария, повръщане, гадене
- замаяност, главоболие
- обрив
- чувство за слабост

Изследвания може да покажат също:

- намалени нива на фосфатите в кръвта
- повишено ниво на креатин-киназата

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- болки, болки в стомаха
- безсъние, необичайни сънища
- храносмилателни проблеми с неприятно чувство след хранене, усещане за раздуване на корема, отделяне на газове
- обриви (вкл. червени точки или петна, понякога с уплътняване и оток на кожата), които може да са признак на алергични реакции, сърбеж, промени в цвета на кожата включително поява на тъмни петна по кожата
- други алергични реакции като хрипове, отоци или замаяност

Изследвания може да покажат също:

- намаляване броя на белите кръвни клетки (намаленият брой бели кръвни клетки може да Ви направи по-податливи на инфекции)
- повишаване на триглицеридите (мастни киселини), жлъчката или захарта в кръвта
- проблеми с черния дроб и задстомашната жлеза

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- болка в корема, причинена от възпаление на задстомашната жлеза

- оток на лицето, устните, езика или гърлото
- анемия (нисък брой на червените кръвни клетки)
- разрушаване на мускулна тъкан, мускулни болки или мускулна слабост, които е възможно да се проявят поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците

Изследвания може да покажат също:

- понижаване на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- промени в урината

Редки нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- лактатна ацидоза (вж. *Възможни сериозни нежелани реакции*)
- затлъстяване на черния дроб
- жълто оцветяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема, причинени от чернодробно възпаление
- възпаление на бъбреците, повишено отделяне на урина и чувство за жажда, бъбречна недостатъчност, увреждане на тубулните клетки на бъбреците.
- омекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до фрактури)
- болки в гърба, причинени от бъбречни проблеми

Увреждането на тубулните клетки на бъбреците може да бъде свързано с разрушаване на мускулна тъкан, омекване на костите (с болки в костите и понякога водещо до фрактури), мускулни болки, мускулна слабост и понижаване на калия или фосфатите в кръвта.

➔ **Ако забележите някоя от нежеланите реакции, изброени по-горе, или ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар или фармацевт.**

Следващите нежелани реакции са с неизвестна честота.

- **Проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства като Truvada може да развият заболяване на костите, наречено *остеонекроза* (умиране на костна тъкан, причинено от загуба на кръвоснабдяването на костта). Приемът на този вид лекарство за дълго време, приемът на кортикостероиди, пиенето на алкохол, много слабата имунна система и наднорменото тегло може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са:
 - скованост на ставите
 - болки в ставите (особено тазобедрените, коленните и раменните)
 - затруднение в движенията

➔ **Ако забележите някой от тези симптоми, уведомете Вашия лекар.**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Други реакции при деца

- Деца, на които се дава емтрицитабин, много често получават промени в цвета на кожата, включително
 - поява на тъмни петна по кожата
 - Децата често имат нисък брой на червените кръвни клетки (анемия),
 - това може да причини умора или недостиг на въздух на детето
- ➔ **Ако забележите някой от тези симптоми, уведомете Вашия лекар.**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да

съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Truvada

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след {Годен до:}. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Truvada

- **Активните вещества са емтрицитабин и тенофовир дизопроксил.** Всяка филмирана таблетка Truvada съдържа 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (съответстващи на 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат или 136 mg тенофовир).
- **Другите съставки са** кроскармелоза натрий, глицерол триацетат (E1518), хипромелоза (E464), индигокармин алуминиев лак (E132), лактоза монохидрат, магнезиев стеарат (E572), микрокристална целулоза (E460), прежелатинизирано нишесте (без глутен) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда Truvada и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Truvada са сини таблетки с форма на капсула, с гравирано означение на едната страна „GILEAD”, а на другата - „701”. Truvada се предлага в бутилки с по 30 таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да предпазва Вашите таблетки. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнер и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки или картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 (0) 910 871 986

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 (0) 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 (0) 02 439201

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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 (0) 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 232 121 210

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Дата на последно преразглеждане на листовката

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.