

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Truvada 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (kar je ekvivalentno 300 mg dizoproksiltenofovirijevega fumarata ali 136 mg tenofovirja).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 76 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Modra, filmsko obložena tableta kapsulne oblike, z dimenzijami 19 mm x 8,5 mm, z vtisnjenima znakoma "GILEAD" na eni strani in "701" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1:

Zdravilo Truvada je indicirano v kombinirani protiretrovirusni terapiji za zdravljenje odraslih, okuženih s HIV-1 (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Truvada je indicirano za zdravljenje mladostnikov, okuženih s HIV-1, z odpornostjo ali toksičnostmi na NRTI, zaradi katere uporaba zdravil prve izbire ni mogoča (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Zaščita pred izpostavitvijo (Pre-exposure prophylaxis - PrEP):

Zdravilo Truvada je indicirano za zaščito pred izpostavitvijo, ob hkratnem upoštevanju varnega spolnega vedenja za zmanjšanje tveganja za spolno pridobljeno okužbo z virusom HIV-1 pri odraslih in mladostnikih z visokim tveganjem (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Truvada mora uvesti zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Zdravljenje okužbe z virusom HIV pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg: ena tableta, enkrat dnevno.

Preprečevanje okužbe z virusom HIV pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, s telesno maso vsaj 35 kg: ena tableta, enkrat dnevno.

Posamezni pripravki emtricitabina in dizoproksiltenofovirata so na voljo za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1, če je treba prekiniti terapijo ali prilagoditi odmerek ene od učinkovin zdravila Truvada. Prosimo, upoštevajte povzetek glavnih značilnosti teh zdravil.

Če se izpusti odmerek zdravila Truvada v roku 12 ur od časa, ko se ga običajno vzame, je treba vzeti zdravilo Truvada takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljevati z običajnim režimom odmerjanja. Če se izpusti odmerek zdravila Truvada za več kot 12 ur in je že skoraj čas za naslednji odmerek, se izpuščenega odmerka ne sme vzeti in se nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če v roku 1 ure od jemanja zdravila Truvada pride do bruhanja, je potrebno vzeti drugo tableto. Če pride do bruhanja več kot 1 uro po jemanju zdravila Truvada, se ne sme vzeti drugega odmerka.

Posebne populacije

Starostniki: Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara: Emtricitabin in tenofovir se izločata skozi ledvice in pri posameznikih z ledvično disfunkcijo izpostavljenost emtricitabinu in tenofovirju naraste (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Odrasli z ledvično okvaro:

Zdravilo Truvada se sme uporabljati samo pri posameznikih z očistkom kreatinina (CrCl) < 80 ml/min, če se oceni, da morebitne koristi odtehtajo morebitna tveganja. Glejte preglednico 1.

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje pri odraslih z ledvično okvaro

	Zdravljenje okužbe s HIV-1	Zaščita pred izpostavitvijo
Blaga ledvična okvara (CrCl 50–80 ml/min)	Omejeno število podatkov iz kliničnih študij podpira odmerjanje enkrat dnevno (glejte poglavje 4.4).	Omejeno število podatkov iz kliničnih študij podpira odmerjanje enkrat dnevno pri posameznikih, ki niso okuženi s HIV-1, s CrCl 60 – 80 ml/min. Uporaba se ne priporoča pri posameznikih, ki niso okuženi s HIV-1, s CrCl < 60 ml/min, ker pri tej populaciji študije niso bile opravljene (glejte poglavji 4.4 in 5.2).
Zmerna ledvična okvara (CrCl 30 – 49 ml/min)	Priporočljiv je odmerek vsakih 48 ur, kar temelji na podatkih o farmakokinetiki enkratnih odmerkov za emtricitabin in dizoproksiltenofovirat pri osebah, ki niso okužene s HIV, z različnimi stopnjami ledvične okvare (glejte poglavje 4.4).	Uporabe se pri tej populaciji ne priporoča.
Huda ledvična okvara (CrCl < 30 ml/min) in bolniki na hemodializi	Zdravilo se ne priporoča, ker ustreznega znižanja odmerka ni mogoče doseči s kombinirano tableto.	Uporabe se pri tej populaciji ne priporoča.

Pediatrični bolniki z ledvično okvaro:

Uporabe se ne priporoča pri posameznikih, starih manj kot 18 let, z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara: Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Truvada pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Peroralna uporaba. Priporočljivo je, da se zdravilo Truvada jemlje s hrano.

Filmsko obloženo tableto se lahko raztopi v približno 100 ml vode, pomarančnega ali grozdnega soka. Tako pripravljena raztopina se nemudoma popije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba za zaščito pred izpostavitvijo pri posameznikih z neznanim ali potrjenim statusom okužbe s HIV-1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Prenos virusa HIV

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa okužbe s HIV okuženih posameznikov.

Bolniki, okuženi s HIV-1, ki so nosilci mutacij

Uporabi zdravila Truvada se je treba izogniti pri predhodno zdravljenih bolnikih, okuženih s HIV-1, ki so nosilci mutacije K65R (glejte poglavje 5.1).

Splošna strategija za preprečevanje okužbe s HIV-1

Zdravilo Truvada ni vedno učinkovito pri preprečevanju okužbe s HIV-1. Čas do začetka zaščite po uvedbi zdravila Truvada ni znan.

Zdravilo Truvada se sme uporabljati samo za zaščito pred izpostavitvijo kot del splošne strategije za preprečevanje okužbe s HIV-1, vključno z uporabo drugih ukrepov za preprečevanje HIV-1 (npr. dosledna in pravilna uporaba kondomov, zavedanje statusa okužbe s HIV-1, redno testiranje za druge spolno prenosljive okužbe).

Tveganje za rezistenco pri neodkriti okužbi s HIV-1:

Zdravilo Truvada se sme uporabljati samo za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV-1 pri posameznikih, ki so potrjeno HIV negativni (glejte poglavje 4.3). Za zaščito pred izpostavitvijo je treba med jemanjem zdravila Truvada pri posameznikih redno (npr. najmanj vsake 3 mesece) ponovno potrditi, da so HIV negativni, z uporabo kombiniranega testa na antigen/protitelesa.

Samo zdravilo Truvada ne predstavlja popolnega režima za zdravljenje okužbe s HIV-1 in mutacije HIV-1, povezane z rezistenco, so se pojavile pri posameznikih z neodkrito okužbo s HIV-1, ki jemljejo zdravilo Truvada v monoterapiji.

Če so prisotni klinični simptomi akutne virusne okužbe in obstaja sum na nedavno (< 1 mesec) izpostavljenost virusu HIV-1, je treba uporabo zdravila Truvada zamakniti za najmanj en mesec in ponovno potrditi stanje okužbe s HIV-1, preden se začne zdravilo Truvada jemati za zaščito pred izpostavitvijo.

Pomembnost adherence:

Učinkovitost zdravila Truvada za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV-1 je v veliki meri odvisna od adherence, ki jo lahko preverimo z merjenjem koncentracije učinkovin v krvi (glejte poglavje 5.1). Posamezniki, ki niso okuženi s HIV-1, potrebujejo svetovanje v pogostih intervalih za strogo upoštevanje priporočenega režima dnevnega odmerjanja zdravila Truvada.

Bolniki, okuženi z virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih, okuženih s HIV–1, s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za hude in potencialno usodne neželene učinke na delovanje jeter. Za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) ali virusom hepatitisa C (HCV), naj zdravniki upoštevajo trenutno veljavne smernice za zdravljenje HIV.

Varnost in učinkovitost zdravila Truvada za zaščito pred izpostavitvijo pri bolnikih z okužbo z virusom HBV ali HCV nista bili ugotovljeni.

V primeru sočasne protivirusne terapije hepatitisa B ali C upoštevajte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti teh zdravil. Glejte tudi poglavje *Uporaba z ledipasvirjem in sofobusvirjem ali sofobuvirjem in velpatasvirjem* v nadaljevanju.

Dizoproksiltenofovirat je indiciran za zdravljenje okužbe z virusom HBV. Emtricitabin je v farmakodinamičnih študijah pokazal delovanje proti virusu HBV, vendar varnost in učinkovitost zdravila Truvada nista bili posebej ugotovljeni pri bolnikih s kronično okužbo z virusom HBV.

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Truvada pri bolnikih z okužbo s HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolniki z okužbo s HBV, ki prekinajo zdravljenje z zdravilom Truvada, potrebujejo natančno spremljanje z ustreznimi kliničnimi in laboratorijskimi preiskavami še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja. Zdravljenje hepatitisa B se lahko ponovno uvede, če je ustrezno. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo prekinitev zdravljenja ni priporočena, saj poslabšanje hepatitisa po zdravljenju lahko povzroči jetrno dekompenzacijo.

Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Truvada nista bili ugotovljeni pri bolnikih s pomembno jetrno boleznijo. Farmakokinetične lastnosti tenofovirja so preučevali pri bolnikih z jetrno okvaro in ugotovili, da prilagoditev odmerka ni potrebna. Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina niso proučevali pri bolnikih z jetrno okvaro. Na osnovi minimalne jetrne presnove in izločanja emtricitabina preko ledvic je malo verjetno, da bi bila pri bolnikih z jetrno okvaro potrebna prilagoditev odmerka zdravila Truvada (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s HIV–1, s preeksistentno okrnjeno funkcijo jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombinirane protiretrovirusne terapije (*combination antiretroviral therapy*, CART) več motenj v delovanju jeter. Takšni bolniki potrebujejo spremljanje v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Učinki na kosti in ledvice pri odraslih

Učinki na ledvice

Emtricitabin in tenofovir se primarno izločata preko ledvic s kombinacijo glomerularne filtracije in aktivne tubulne sekrecije. Pri klinični uporabi dizoproksiltenofovirata so poročali o ledvični odpovedi, ledvični okvari, zvišanem kreatininu, hipofosfatemiji in proksimalni tubulopatiji (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje delovanja ledvic

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Truvada za zdravljenje okužbe s HIV–1 ali za uporabo za zaščito pred izpostavitvijo se priporoča izračun očistka kreatinina pri vseh posameznikih.

Pri posameznikih brez dejavnikov tveganja za okvaro ledvic je spremljanje delovanja ledvic (očistek kreatinina in vrednost serumskega fosfata) priporočljivo po dveh do štirih tednih uporabe, po treh mesecih uporabe in zatem vsake tri do šest mesecev.

Pri posameznikih z dejavniki tveganja za okvaro ledvic je potrebno pogostejše spremljanje delovanja ledvic.

Glejte tudi poglavje *Sočasna uporaba drugih zdravil* v nadaljevanju.

Obravnava ledvic pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1

Če je vrednost serumskega fosfata < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ali se očistek kreatinina zmanjša na < 50 ml/min, je pri vsakem bolniku, ki prejema zdravilo Truvada, treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Pri bolnikih z zmanjšanjem očistka kreatinina na < 50 ml/min ali z zmanjšanjem serumskega fosfata na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Truvada. Enako velja tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Varnost zdravila Truvada za ledvice pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 80 ml/min), okuženih s HIV-1, so preučevali v zelo omejenem obsegu. Intervale med odmerki je priporočljivo prilagoditi pri bolnikih s HIV-1, ki imajo očistek kreatinina med 30 in 49 ml/min (glejte poglavje 4.2). Majhno število podatkov iz kliničnih študij nakazuje, da podaljšani interval med odmerki ni optimalen in lahko vodi v povečano toksičnost in možnost nezadostnega odziva. Nadalje je imela v majhni klinični študiji podskupina bolnikov z očistkom kreatinina med 50 in 60 ml/min, ki je prejela dizoproksiltenofovirat v kombinaciji z emtricitabinom vsakih 24 ur, 2–4-krat večjo izpostavljenost tenofovirju in poslabšanje delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2). Zato je treba skrbno oceniti razmerje med koristmi in tveganjem pri uporabi zdravila Truvada pri bolnikih z očistkom kreatinina < 60 ml/min in skrbno spremljati delovanje ledvic. Poleg tega je treba skrbno spremljati klinični odziv na zdravljenje pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Truvada s podaljšanim intervalom med odmerki. Uporaba zdravila Truvada se ne priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, ker ustreznega zmanjšanja odmerka ni mogoče doseči s kombinirano tableto (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Obravnava ledvic pri zaščiti pred izpostavitvijo

Zdravilo Truvada ni bilo preučevano pri posameznikih, ki niso okuženi s HIV-1, z očistkom kreatinina < 60 ml/min in se zato ne priporoča za uporabo pri tej populaciji. Če je vrednost serumskega fosfata < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ali se očistek kreatinina zmanjša na < 60 ml/min, je pri vsakem posamezniku, ki prejema zdravilo Truvada za zaščito pred izpostavitvijo, treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Pri posameznikih z zmanjšanjem očistka kreatinina na < 60 ml/min ali z zmanjšanjem serumskega fosfata na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) je treba razmisliti o prekinitvi uporabe zdravila Truvada. Enako velja tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Učinki na kosti

Anomalije na kosteh, kot je osteomalacija, ki se lahko kaže kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje in ki lahko redko prispeva k zlomom, so lahko povezane s proksimalno ledvično tubulopatijo, ki jo povzroča dizoproksiltenofovirat (glejte poglavje 4.8).

Dizoproksiltenofovirat lahko povzroči tudi zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG).

Pri sumu na pojav anomalij na kosteh ali njihovem odkritju je potrebno ustrezno posvetovanje.

Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1

V 144 tednov trajajoči kontrolirani klinični študiji (GS-99-903), v kateri so primerjali dizoproksiltenofovirat in stavudin v kombinaciji z lamivudinom in efavirenzom pri predhodno nezdravljenih bolnikih s protiretrovirusnimi zdravili, so pri obeh skupinah opazili majhno zmanjšanje MKG kolka in hrbtenice. Zmanjšanje MKG hrbtenice in spremembe kostnih biomarkerjev od izhodiščne vrednosti so bile po 144 tednih pomembno večje v skupini, ki se je zdravila z dizoproksiltenofoviratom. Zmanjšanje MKG v kolku je bilo do 96. tedna značilno večje v tej skupini.

Vseeno pa v obdobju 144 tednov v tej študiji ni bilo povečanega tveganja za zlome ali znakov klinično pomembnih nepravilnosti na kosteh.

V drugih študijah (prospektivne in presečne) so najbolj izrazito zmanjšanje MKG opazili pri bolnikih, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom z okrepljenim zaviralcem proteaze. Na splošno je treba ob upoštevanju anomalij na kosteh, povezanih z dizoprosiltenofoviratom, in omejenih dolgoročnih podatkov o vplivu dizoprosiltenofovira na zdravje kosti in tveganje za zlom pri bolnikih z osteoporozo, pri katerih je tveganje za zlome veliko, razmisliti o alternativnih režimih zdravljenja.

Zaščita pred izpostavitvijo

V klinični študiji, ki je vključevala posameznike, ki niso bili okuženi z virusom HIV-1, so opazili majhno zmanjšanje MKG. V študijo je bilo vključenih 498 oseb moškega spola. Pri moških, ki so vsak dan prejeli zdravilo Truvada za zaščito (n = 247) v primerjavi s placebom (n = 251) so bile povprečne spremembe MKG od izhodišča do 24. tedna na kolkih, hrbtenici, vratu in trohantru stegenice od -0,4 % do -1,0 %.

Učinki na kosti in ledvice pri pediatrični populaciji

Z dolgoročnimi učinki dizoprosiltenofovira na ledvice in kosti med zdravljenjem okužbe s HIV-1 v pediatrični populaciji in dolgoročnimi učinki zdravila Truvada na ledvice in kosti ob zaščiti pred izpostavitvijo pri neokuženih mladostnikih so povezane negotovosti (glejte poglavje 5.1). Tudi reverzibilnosti toksičnosti za ledvice po prenehanju zdravljenja HIV-1 z dizoprosiltenofoviratom ali po prekinitvi uporabe zdravila Truvada za zaščito pred izpostavitvijo ni mogoče z gotovostjo določiti.

Priporoča se multidisciplinarni pristop, s katerim se presodi o razmerju med koristmi in tveganji zdravljenja okužbe z virusom HIV-1 ali zaščite neokuženih mladostnikov pred izpostavitvijo z zdravilom Truvada, in sprejme odločitev glede ustreznega spremljanja med zdravljenjem (vključno z odločitvijo o prenehanju zdravljenja) ter razmisli o potrebi po dodatnem zdravljenju za vsakega posameznega bolnika.

Pri uporabi zdravila Truvada pri posameznikih za zaščito pred izpostavitvijo je treba ob vsakem obisku ponovno oceniti, ali so še vedno močno izpostavljeni tveganju za okužbo z virusom HIV-1. Tveganje za okužbo z virusom HIV-1 je treba presoditi glede na možne učinke na ledvice in kosti pri dolgotrajni uporabi zdravila Truvada.

Učinki na ledvice

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 12 let, okuženih s HIV-1, so v klinični študiji GS-US-104-0352 poročali o neželenih učinkih na ledvice, skladnih s proksimalno renalno tubulopatijo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Spremljanje delovanja ledvic

Ledvično funkcijo (očistek kreatinina in serumski fosfat) je treba pred uvedbo zdravila Truvada za zdravljenje okužbe s HIV-1 ali zaščite pred izpostavitvijo ovrednotiti, nato pa jo je treba med uporabo spremljati kot pri odraslih osebah (glejte zgoraj).

Obravnava ledvic

Če je potrjena vrednost serumskega fosfata < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) pri katerem koli pediatričnem bolniku, ki dobiva zdravilo Truvada, je treba ponovno ovrednotiti ledvično funkcijo v roku enega tedna, vključno z merjenjem koncentracije glukoze in kalija v krvi ter glukoze v urinu (glejte poglavje 4.8, proksimalna tubulopatija). Ob odkritju nenormalnega delovanja ledvic ali sumu nanj se je treba posvetovati z nefrologom in razmisliti o prekinitvi uporabe zdravila Truvada. O prekinitvi uporabe zdravila Truvada je treba razmisliti tudi v primeru progresivnega upada ledvične funkcije, če ni bil ugotovljen noben drug razlog.

Sočasna uporaba in tveganje toksičnosti za ledvice

Veljajo enaka priporočila kot pri odraslih (glejte spodnje poglavje Sočasno dajanje drugih zdravil).

Ledvična okvara

Uporaba zdravila Truvada pri posameznikih z ledvično okvaro, starih manj kot 18 let, se ne priporoča (glejte poglavje 4.2). Zdravila Truvada ni dovoljeno uvesti pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro, pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Truvada razvije ledvična okvara, pa je treba uporabo prekiniti.

Učinki na kosti

Uporaba dizoproksiltenofovirata lahko povzroči zmanjšanje MKG. Učinki sprememb v MKG zaradi dizoproksiltenofovirata na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za prihodnje zlome niso gotovo znani (glejte poglavje 5.1).

Ob odkritju kostnih nenormalnosti ali sumu nanje med uporabo zdravila Truvada pri katerem koli pediatričnem bolniku se je treba posvetovati z endokrinologom in/ali nefrologom.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih s HIV-1, ki se zdravijo z zdravilom Truvada ali s katero koli drugo obliko protiretrovirusne terapije, lahko še vedno pride do oportunistične okužbe in drugih zapletov okužbe z virusom HIV. Takšne bolnike mora zato skrbno klinično spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s HIV s pridruženimi obolenji.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Zdravila Truvada naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba z nefrotoksičnim zdravilom neizogibna, je treba tedensko nadzirati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih s HIV-1, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom in z dejavniki tveganja za ledvično disfunkcijo, so po uvedbi velikih odmerkov ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. Pri sočasnem jemanju zdravila Truvada z NSAID je potrebno spremljati ledvično funkcijo.

Pri bolnikih s HIV-1, zdravljenih z dizoprosiltenofoviratom v kombinaciji z ritonavirjem ali kobicistatom okrepljenim zaviralcem proteaze, so poročali o večjem tveganju za ledvično okvaro. Pri teh bolnikih je treba ledvično funkcijo skrbno spremljati (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih s HIV-1 z dejavniki tveganja za okvaro ledvic je treba sočasno uporabo dizoprosiltenofovirata z okrepljenimi zaviralci proteaze skrbno pretehtati.

Zdravilo Truvada se ne sme dajati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, dizoprosiltenofovirat, tenofovirafenamid ali druge analoge citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.5). Zdravilo Truvada se ne sme sočasno uporabljati z dipivoksiladefoviratom.

Uporaba z ledipasvirjem in sofosbuvirjem, sofosbuvirjem in velpatasvirjem ali sofosbuvirjem, velpatasvirjem in voksilaprevirjem

Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem poveča koncentracije tenofovira v plazmi, še posebej, če se uporablja skupaj z režimom zdravljenja HIV, ki vključuje dizoprosiltenofovirat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat).

Varnost dizoprosiltenofovirata skupaj z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem ni bila ugotovljena. Upoštevati je treba možna tveganja in koristi, povezana s sočasnim dajanjem, še posebej pri bolnikih s povečanim tveganjem za ledvično odpoved. Pri bolnikih, ki prejemajo ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir sočasno z dizoprosiltenofoviratom in okrepljenim zaviralcem proteaze HIV, je treba spremljati možne neželene učinke, povezane z dizoprosiltenofoviratom.

Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina

Sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Trojno zdravljenje z nukleozidom

Obstajajo poročila o visoki stopnji virološkega neuspeha in pojavu rezistence v zgodnji fazi, kadar se je dizoprosiltenofovirat kombiniral z lamivudinom in abakavirjem kakor tudi z lamivudinom in didanozinom kot režim zdravljenja enkrat na dan. Med lamivudinom in emtricitabinom obstaja velika strukturna podobnost in tudi podobnosti v farmakokinetiki in farmakodinamiki teh dveh zdravil. Zato je možno, da se bodo enake težave pojavile pri jemanju zdravila Truvada s tretjim analogom nukleozidov.

Starostniki

Zdravila Truvada niso proučevali pri posameznikih, starejših od 65 let. Obstaja večja verjetnost, da je ledvična funkcija pri posameznikih, starejših od 65 let, zmanjšana, zato je pri dajanju zdravila Truvada starejšim ljudem potrebna previdnost.

Pomožne snovi

Zdravilo Truvada vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Zdravilo Truvada vsebuje emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, zato se pri uporabi zdravila Truvada lahko pojavijo katerekoli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin. Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofovirja se v stanju dinamičnega ravnovesja niso spremenile, če sta bila emtricitabin in dizoproksiltenofovirat vzeta sočasno ali vsak posamezno.

In vitro in klinične študije farmakokinetičnih interakcij so pokazale, da je možnost za s CYP450 posredovane interakcije emtricitabina in dizoproksiltenofovirata z drugimi zdravili majhna.

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila Truvada se ne sme sočasno uporabljati z drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, dizoproksiltenofovirat, tenofoviralfenamid ali druge analoge citidina, kot je lamivudin (glejte poglavje 4.4). Zdravila Truvada se ne sme sočasno uporabljati z dipivoksiladefoviratom.

Didanozin: Sočasna uporaba zdravila Truvada in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in preglednico 2).

Zdravila, ki se izločajo preko ledvic: Ker se emtricitabin in tenofovir izločata predvsem preko ledvic, sočasna uporaba zdravila Truvada in zdravil, ki zmanjšujejo delovanje ledvic ali tekmujejo za aktivno tubularno sekrecijo (npr. cidofovir), lahko poveča serumske koncentracije emtricitabina, tenofovirja in/ali sočasno uporabljenih zdravil.

Zdravila Truvada naj ne bi uporabljali sočasno oziroma neposredno po uporabi nefrotoksičnih zdravil. Nekateri primeri vključujejo aminoglikozide, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomicin, cidofovir ali interlevkin-2, vendar pa niso omejeni nanje (glejte poglavje 4.4).

Druge interakcije

Interakcije med zdravilom Truvada ali njegovo(-imi) posamično(-imi) učinkovino(-ami) in drugimi zdravili so navedene v preglednici 2 spodaj (povečanje je označeno z znakom "↑", zmanjšanje z "↓", brez spremembe z "↔", dvakrat na dan z "dvakrat dnevno" in enkrat na dan pa z "enkrat dnevno"). 90-odstotni intervali zaupanja so prikazani v oklepajih, če so na voljo.

Preglednica 2: Interakcije med zdravilom Truvada ali njegovo(-imi) posamično(-imi) učinkovino(-ami) in drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Protiretrovirusne učinkovine		
Zaviralci proteaz		
atazanavir/ritonavir/ dizoproksiltenofovirat (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno/245 mg enkrat dnevno)	atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 do ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 do ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 do ↑ 10) tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi bolezni. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
atazanavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
darunavir/ritonavir/ dizoproksiltenofovirat (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno/245 mg enkrat dnevno)	darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi bolezni. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
darunavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
lopinavir/ritonavir/ dizoproksiltenofovirat (400 mg dvakrat dnevno/100 mg dvakrat dnevno/245 mg enkrat dnevno)	lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 do ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 do ↑ 66)	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Večja izpostavljenost tenofovirju bi lahko okrepila neželene učinke, povezane s tenofovirjem, vključno z ledvičnimi bolezni. Delovanje ledvic je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).
lopinavir/ritonavir/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	
Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)		
didanozin/dizoproksiltenofovirat	Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40-60 %.	Sočasna uporaba zdravila Truvada in didanozina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Povečana sistemska izpostavljenost

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
didanozin/emtricitabin	Interakcij niso preučevali.	didanozinu lahko poveča neželene učinke, povezane z didanozinom. Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna. Sočasna uporaba dizoprosiltenofovira in didanozina v odmerku 400 mg dnevno je bila povezana s pomembnim zmanjšanjem števila celic CD4, morda zaradi znotrajceličnih interakcij, ki so povečale količino fosforiliranega (to je aktivnega) didanozina. Sočasna uporaba zmanjšane odmerka didanozina (250 mg) in zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom je bilo v več preizkušenih kombinacijah za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 povezano s poročili o visoki stopnji virusne neodzivnosti.
lamivudin/dizoprosiltenofovirat	lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % do ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 do ↓ 12) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 do ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 do ↑ 108) C _{min} : n/i	Lamivudin in zdravilo Truvada se ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).
efavirenz/dizoprosiltenofovirat	efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 do ↑ 2) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 do ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 do ↑ 22) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB		
Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa B (HBV)		
dipivoksiladefovirat/ dizoprosiltenofovirat	dipivoksiladefovirat: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 do ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 do ↓ 0) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 do ↑ 6) C _{min} : n/i	Dipivoksiladefovirat in zdravilo Truvada se ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
Protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa C (HCV)		
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)¹</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 do ↑ 121) C_{max}: ↑ 68 % (↑ 54 do ↑ 84) C_{min}: ↑ 118 % (↑ 91 do ↑ 150)</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 34 do ↑ 49)</p> <p>atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45 do ↑ 84)</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27 do ↑ 64)</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37 do ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38 do ↑ 57)</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
<p>ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)¹</p>	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 do ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 do ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 do ↑ 63)</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 do ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 do ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 do ↑ 70)</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovirata, ledipasvirja/sofosbuvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno.)	<p>ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 do ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 do ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 do ↑ 24)</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 do ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 to ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 do ↑ 197)</p>	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko povzroči neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/rilpivirin/ dizoprosiltenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 do ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 % (↑ 74 do ↑ 110)</p>	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko povzroči neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg enkrat dnevno) + dolutegravir (50 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 do ↑ 71) C _{max} : ↑ 61 % (↑ 51 do ↑ 72) C _{min} : ↑ 115 % (↑ 105 do ↑ 126)	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + atazanavir/ritonavir (300 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 37 do ↑ 49)</p> <p>velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 do ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 41 do ↑ 71) C_{min}: ↑ 301 % (↑ 257 do ↑ 350)</p> <p>atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % (↑ 20 do ↑ 61)</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % (↑ 15 do ↑ 44)</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (↑ 43 do ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (↑ 31 do ↑ 48)</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in atazanavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + darunavir/ritonavir (800 mg enkrat dnevno/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 do ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 do ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 do ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 do ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 do ↑ 59)</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi z sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 do ↓ 22) C_{max}: ↓ 41 % (↓ 51 do ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 do ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 do ↑ 85)</p> <p>lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 do ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasne uporabe dizoprosiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja in lopinavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene reakcije, povezane z dizoprosiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Varnost dizoprosiltenofovirata ob sočasni uporabi s sofosbuvirjem/velpatasvirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila ugotovljena.</p> <p>To kombinacijo je treba uporabljati pazljivo s pogostim spremljanjem delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + raltegravir (400 mg dvakrat dnevno) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % (↓ 58 do ↑ 48)</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 do ↑ 45) C_{max}: ↑ 46 % (↑ 39 do ↑ 54) C_{min}: ↑ 70 % (↑ 61 do ↑ 79)</p>	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/dizoproksil tenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 do ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 do ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 do ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 do ↓ 48)</p> <p>efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 do ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 do ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 do ↑ 143)</p>	Pri sočasni uporabi sofosbuvirja/velpatasvirja in efavirenza se pričakuje zmanjšanje koncentracije velpatasvirja v plazmi. Sočasna uporaba sofosbuvirja/velpatasvirja z režimom zdravljenja z efavirenzom ni priporočena.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/rilpivirin/dizoproksil tenofovirat (200 mg/25 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 do ↑ 46) C_{max}: ↑ 44 % (↑ 33 do ↑ 55) C_{min}: ↑ 84 % (↑ 76 do ↑ 92)</p>	Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Povečana izpostavljenost tenofovirja lahko potencira neželene reakcije, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z ledvičnimi boleznimi. Delovanje ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg enkrat dnevno) ³ + darunavir (800 mg enkrat dnevno) + ritonavir (100 mg enkrat dnevno) + emtricitabin/dizoproksiltenofovir at (200 mg/245 mg enkrat dnevno)	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/V</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/V</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Povečane koncentracije tenofovirja v plazmi zaradi sočasnega dajanja dizoproksiltenofovirata, sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in darunavirja/ritonavirja lahko povečajo neželene učinke, povezane z dizoproksiltenofoviratom, vključno z motnjami delovanja ledvic. Varnost dizoproksiltenofovirata, uporabljenega s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom), ni bila dokazana.</p> <p>Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoprosiltenofovirat 245 mg)
sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno) + efavirenz/emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat (600 mg/200 mg/245 mg enkrat dnevno)	sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (↓ 40 do ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (↓ 30 do ↑ 16) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (↑ 8 do ↑ 45) C _{min} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ribavirin/dizoprosiltenofovirat	ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 do ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 11 do ↑ 1) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka ribavirina ni potrebna.
Protivirusna zdravila za zdravljenje virusa herpesa		
famciklovir/emtricitabin	famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22 do ↑ 11) C _{min} : n/i emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20 do ↑ 1) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka famciklovirja ni potrebna.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifampicin/ dizoprosiltenofovirat	tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 do ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 do ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 do ↓ 9)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
norgestimat/etinilestradiol/ dizoprosiltenofovirat	norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 do ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 do ↑ 24) C _{min} : n/i etinilestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 do ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 do ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 do ↑ 6)	Prilagoditev odmerka norgestimata/etinilestradiola ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} v odstotkih z 90-odstotnim intervalom zaupanja, če je na voljo (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Truvada (emtricitabin 200 mg, dizoproksiltenofovirat 245 mg)
IMUNOSUPRESIVI		
takrolimus/ dizoproksiltenofovirat/ emtricitabin	takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 do ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 do ↑ 9) C _{min} : n/i emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 do ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 do ↓ 5) C _{min} : n/i tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 do ↑ 27) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka takrolimusa ni potrebna.
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
metadon/dizoproksiltenofovirat	metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 do ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 do ↑ 14) C _{min} : n/i	Prilagoditev odmerka metadona ni potrebna.

n/i = ni izračuna

N/V = ni veljavno

¹ Podatki na podlagi sočasnega odmerjanja ledipasvirja/sofosbuvirja. Odmerjanje z zamikom (12 ur narazen) je dalo podobne rezultate.

² Prevladujoči presnovek sofosbuvirja v obtoku

³ Študijo so izvedli z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje izpostavljenosti voksilaprevirju, ki se pričakuje pri bolnikih z okužbo s HCV.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov pri nosečnicah (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacije ali fetoneonatalno toksičnost, povezane z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom. Študije emtricitabina in dizoproksiltenofovira na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zato se lahko pretehta možnost uporabe zdravila Truvada med nosečnostjo, če je potrebno.

Dojenje

Pokazalo se je, da se emtricitabin in tenofovir izločata v materino mleko. Podatki o učinku emtricitabina in tenofovira na dojene novorojence/otroke so nezadostni. Zato se zdravilo Truvada med dojenjem ne sme uporabljati.

Splošno priporočilo je, naj s HIV okužene ženske v nobenem primeru ne dojijo, da se prepreči prenos HIV na dojenčka.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih zdravila Truvada za ljudi. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov emtricitabina ali dizoproksiltenofovira na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Prejemnike je kljub temu potrebno opozoriti, da se lahko v času zdravljenja z emtricitabinom in dizoproksiltenofoviratom pojavi omotičnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Okužba s HIV-1: Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali iz odprte, randomizirane klinične študije pri odraslih (GS-01-934, glejte poglavje 5.1), in ki sta bila verjetno oziroma morda povezana z emtricitabinom in/ali dizoproksiltenofoviratom, sta bila navzea (12 %) in driska (7 %). Varnostni profil emtricitabina in dizoproksiltenofovira v tej študiji je bil skladen s predhodnimi izkušnjami s tema učinkovinama, ko so bolniki vsako od njiju prejeli z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Zaščita pred izpostavitvijo: Za zdravilo Truvada niso bili ugotovljeni nobeni novi neželeni učinki v dveh randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah (iPrEx, Partners PrEP), v katerih je 2.830 odraslih, ki niso bili okuženi s HIV-1, prejelo zdravilo Truvada enkrat na dan za zaščito pred izpostavitvijo. Bolnike so spremljali povprečno 71 oziroma 87 tednov. Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali v skupini, ki je prejela zdravilo Truvada v študiji iPrEx, je bil glavobol (1 %).

Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Spodaj v preglednici 3 so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni neželeni učinki, ki so vsaj možno povezani z zdravljenjem z učinkovinama zdravila Truvada pri bolnikih s HIV-1 na podlagi kliničnih študij in izkušenj po prihodu zdravila na tržišče. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je definirana kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) ali redki neželeni učinki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 3: Povzetek neželenih učinkov, povezanih s posameznima učinkovinama zdravila Truvada na podlagi izkušenj iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila

Pogostnost	Emtricitabin	Dizoproksiltenofovirat
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>		
Pogosto:	nevtropenija	
Občasno:	anemija ²	
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>		
Pogosto:	alergijska reakcija	
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>		
Zelo pogosto:		hipofosfatemija ¹
Pogosto:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Občasno:		hipokaliemija ¹
Redko:		laktacidoza
<i>Psihiatrične motnje:</i>		
Pogosto:	nespečnost, nenavadne sanje	
<i>Bolezni živčevja:</i>		
Zelo pogosto:	glavobol	omotičnost
Pogosto:	omotičnost	glavobol
<i>Bolezni prebavil:</i>		
Zelo pogosto:	driska, navzea	driska, bruhanje, navzea
Pogosto:	zvišana amilaza vključno z zvišano pankreasno amilazo, povišanje serumske lipaze, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija	bolečine v trebuhu, napenjanje, flatulenca
Občasno:		pankreatitis

Pogostnost	Emtricitabin	Dizoproksiltenofovirat
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>		
Pogosto:	zvišana serumska aspartat-aminotransferaza (AST) in/ali zvišana serumska alanin-aminotransferaza (ALT), hiperbilirubinemija	povišane transaminaze
Redko:		hepatična steatoza, hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>		
Zelo pogosto:		izpuščaj
Pogosto:	vezikulobulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, izpuščaj, pruritus, urtikarija, sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) ²	
Občasno:	angioedem ³	
Redko:		angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>		
Zelo pogosto:	povišanje kreatin-kinaze	
Občasno:		rabdomioliza ¹ , mišična oslabeledost ¹
Redko:		osteomalacija (ki se kaže kot bolečine v kosteh in redko prispeva k zlomom) ^{1,3} , miopatija ¹
<i>Bolezni sečil:</i>		
Občasno:		povišan kreatinin, proteinurija, proksimalna ledvična tubulopatija, vključujoč Fanconijev sindrom
Redko:		ledvična odpoved (akutna in kronična), akutna tubularna nekroza, nefritis (vključno z akutnim intersticijskim nefritisom) ³ , nefrogeni insipidusni diabetes
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>		
Zelo pogosto:		astenija
Pogosto:	bolečina, astenija	

¹ Ta neželeni učinek se lahko pojavi kot posledica proksimalne ledvične tubulopatije. Ne obravnava se kot občasno povezan z dizoproksiltenofoviratom v odsotnosti tega stanja.

² Pri pediatričnih bolnikih je bila ob jemanju emtricitabina anemija pogosta in sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) zelo pogosta.

³ Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila, vendar ga v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih ali v kliničnih študijah emtricitabina pri otrocih s HIV ali v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah dizoproksiltenofovirata ali v podaljšanem programu dostopanja do dizoproksiltenofovirata niso opazili. Kategorija pogostnosti je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih emtricitabinu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah (n = 1 563) ali dizoproksiltenofoviratu v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah in podaljšanem programu dostopanja (n = 7 319).

Opis izbranih neželenih učinkov

Ledvična okvara: Ker lahko zdravilo Truvada povzroči ledvično okvaro, se priporoča nadziranje ledvične funkcije (glejte poglavje 4.4). Proksimalna ledvična tubulopatija je po prekinitvi dizoproksiltenofovirata običajno izzvenela ali se je izboljšala. Vendar pa pri nekaterih bolnikih s HIV-1 upad očistka kreatinina ni povsem izzvenel kljub prekinitvi zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom. Pri bolnikih s tveganjem ledvične okvare (kot so bolniki z dejavniki tveganja za ledvice ob izhodišču, napredovalo boleznijo HIV ali bolniki, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila) je tveganje za nepopolno okrevanje ledvične funkcije kljub prekinitvi uporabe dizoproksiltenofovirata večje (glejte poglavje 4.4).

Laktacidoza: Ob uporabi dizoproksiltenofovirata samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so poročali o primerih laktacidoze. Pri bolnikih z dejavniki nagnjenosti, kot je dekompenzirana bolezen jeter, ali bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da inducirajo laktacidozo, obstaja večje tveganje, da med zdravljenjem z dizoproksiltenofoviratom doživijo hudo laktacidozo, vključno s smrtnimi izidi.

Medsebojno delovanje z didanozinom: Sočasna uporaba dizoproksiltenofovirata in didanozina ni priporočljiva, saj povzroča povečanje sistemske izpostavljenosti didanozinu za 40–60 %, kar lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov, povezanih z didanozinom (glejte poglavje 4.5). Redko so poročali o pankreatitisu in laktacidozi, ki sta bila včasih smrtna.

Presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza: Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Ocena neželenih učinkov, povezanih z emtricitabinom, temelji na izkušnjah iz treh pediatričnih študij (n = 169) s predhodno nezdravljenimi (n = 123) in predhodno zdravljenimi (n = 46) pediatričnimi bolniki, okuženimi s HIV, starimi od 4 mesece do 18 let, ki so se zdravili z emtricitabinom v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali pri odraslih, sta se anemija (9,5 %) in obarvanje kože (31,8 %) pogosteje pojavljala v kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih (glejte poglavje 4.8, *Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici*).

Ocena neželenih učinkov, povezanih z dizoproksiltenofoviratom, temelji na dveh randomiziranih preskušanjih (študiji GS-US-104-0321 in GS-US-104-0352) pri 184 pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1 (starih od 2 do < 18 let), ki so 48 tednov prejeli dizoproksiltenofovirat (n = 93) ali placebo/aktivno primerjavo (n = 91) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z dizoproksiltenofoviratom, so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah dizoproksiltenofovirata pri odraslih (glejte poglavje 4.8 *Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici* in 5.1).

Pri pediatričnih bolnikih so poročali o zmanjšanju MKG. Pri mladostnikih, okuženih s HIV-1 (starih od 12 do < 18 let), so opazili manjše Z-vrednosti MKG pri osebah, ki so prejele dizoproksiltenofovirat, kot pri osebah, ki so prejele placebo. Pri otrocih, okuženih s HIV-1 (starih od 2 do 15 let), so opazili manjše Z-vrednosti MKG pri osebah, ki so prešle na zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom, kot pri osebah, ki so ostale na režimu zdravljenja, ki je vključeval stavudine ali zidovudine (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V študiji GS-US-104-0352 je bilo 89 pediatričnih bolnikov, okuženih s HIV-1, z mediano starosti 7 let (razpon od 2 do 15 let) izpostavljenih dizoproksiltenofoviratu za mediano obdobje 331 tednov. Osem od 89 bolnikov (9,0 %) je zdravljenje s študijskim zdravilom prekinilo zaradi ledvičnih neželenih učinkov. Pri petih osebah (5,6 %) so bili laboratorijski izsledki klinično skladni s proksimalno ledvično tubulopatijo; 4 med njimi so zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom prekinili. Sedem bolnikov je imelo ocenjene vrednosti hitrosti glomerularne filtracije (GFR, *glomerular filtration rate*) med 70 in 90 ml/min/1,73 m². Med njimi se je pri 3 bolnikih med zdravljenjem pojavilo klinično pomembno zmanjšanje ocenjene vrednosti GFR, ki se je po ukinitvi dizoproksiltenofovirata izboljšala.

Druge posebne populacije

Posamezniki z ledvično okvaro:

Ker lahko dizoproksiltenofovirat povzroči ledvično toksičnost, se priporoča skrbno nadziranje ledvične funkcije pri vseh odraslih z ledvično okvaro, ki prejemajo zdravilo Truvada (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Uporabe zdravila Truvada se ne priporoča pri posameznikih, starih manj kot 18 let, z ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Bolniki s hkratno okužbo HIV/HSV ali HCV: Neželeni učinki emtricitabina in dizoproksiltenofovirata v študiji GS-01-934 pri omejenem številu bolnikov s HIV, ki so bili hkrati okuženi še s HSV (n = 13) ali HCV (n = 26), so bili podobni tistim, ki jih imajo bolniki, okuženi z virusom HIV brez hkratne okužbe. Vendar je pri teh bolnikih, kot pričakovano, pogostejši porast AST in ALT, kot pri bolnikih, okuženih samo z virusom HIV.

Poslabšanje hepatitisa po prekinitvi zdravljenja: Pri bolnikih, okuženih z virusom HSV, so se po prekinitvi zdravljenja pokazali klinični in laboratorijski znaki hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba pri posamezniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in mu nuditi standardno podporno zdravljenje.

Do 30 % odmerka emtricitabina in približno 10 % odmerka tenofovirja se lahko odstrani s hemodializo. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Sistemski virostatiki; zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij (HIV), kombinacije. Oznaka ATC: J05AR03

Mehanizem delovanja

Emtricitabin je nukleozidni analog citidina. Dizoproksiltenofovirat se *in vivo* pretvori v tenofovir, nukleozidni monofosfatni (nukleotidni) analog adenozin monofosfata. Tako emtricitabin kot tenofovir imata aktivnost, ki je specifična za humani virus imunske pomanjkljivosti (HIV-1 in HIV-2) in virus hepatitisa B.

Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin trifosfat in tenofovir v tenofovir difosfat. *In vitro* študije so pokazale, da se lahko tako emtricitabin kot tenofovir popolnoma fosforilirata v celicah, ko se uporabita v kombinaciji. Emtricitabin trifosfat in tenofovir difosfat kompetitivno inhibirata HIV-1 reverzno transkriptazo, kar rezultira v prekinitvi verige DNA.

Emtricitabin trifosfat in tenofovir difosfat sta šibka zaviralca sesalske DNA-polimeraze; toksičnost za mitohondrije pri *in vitro* ali *in vivo* pogojih ni bila dokazana.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Pri kombinaciji emtricitabina in tenofovirja *in vitro* so opazili sinergistično protivirusno aktivnost. Aditivne do sinergistične učinke so opazili v študijah kombinacije z zaviralci proteaz in z nukleozidnimi in nenukleozidnimi analogi zaviralcev HIV reverzne transkriptaze.

Rezistenca

In vitro: Rezistenca je bila opažena *in vitro* in pri nekaterih bolnikih, okuženih s HIV-1, zaradi razvoja mutacije M184V/I pri emtricitabinu ali mutacije K65R pri tenofovirju. Virusi odporni na emtricitabin z mutacijo M184V/I so bili navzkrižno odporni na lamivudin, a so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin. Mutacija K65R se lahko razvije tudi z abakavirjem ali didanozinom, kar povzroči zmanjšano občutljivost na ta zdravila ter na lamivudin, emtricitabin in tenofovir. Uporabi dizoprosiltenofovirata se je potrebno izogniti pri bolnikih s HIV-1, nosilci mutacije K65R. Poleg tega je substitucija K70E reverzne transkriptaze HIV-1, ki se razvije s tenofovirjem, povzročila zmanjšano občutljivost za abakavir, emtricitabin, lamivudin in tenofovir. HIV-1, ki je izražal tri ali več mutacij povezanih z analogom timidina (*TAM, thymidine-analogue associated mutations*), ki so vključevale ali M41L ali L210W mutacijo reverzne transkriptaze, je pokazal zmanjšano občutljivost za zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom.

Zdravljenje HIV-1 in vivo: V odprti, randomizirani klinični študiji (GS-01-934) pri bolnikih, še nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, je bila genotipizacija opravljena pri izolatih HIV-1 v plazmi vseh bolnikov s potrjenim HIV RNA > 400 kopij/ml v 48., 96. ali 144. tednu ali ob zgodnji prekinitvi jemanja študijskega zdravila. V 144. tednu:

- se je mutacija M184V/I razvila pri 2/19 (10,5 %) izolatov, ki so jih analizirali pri bolnikih v skupini, ki je prejela emtricitabin/dizoprosiltenofovirat/efavirenz, in pri 10/29 (34,5 %) izolatov, analiziranih pri skupini, ki je prejela lamivudin/zidovudin/efavirenz (vrednost $p < 0,05$, Fisherjev test, ki je skupino z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom primerjal s skupino z lamivudinom/zidovudinom pri vseh bolnikih);
- noben analiziran virus ni vseboval mutacije K65R ali K70E;
- genotipska rezistenca za efavirenz, predvsem mutacija K103N, se je razvila v virus pri 13/19 (68 %) bolnikov v skupini, ki je prejela emtricitabin/dizoprosiltenofovirat/efavirenz, in pri 21/29 (72 %) bolnikov v primerjalni skupini.

Zaščita pred izpostavitvijo in vivo: Vzorci plazme iz 2 kliničnih študij, iPrEx in Partners PrEP, pri osebah, ki niso bile okužene s HIV-1, so bili analizirani za 4 različice HIV-1 z izraženo substitucijo za aminokislino (tj. K65R, K70E, M184V in M184I), ki bi lahko povzročile rezistenca na tenofovir ali emtricitabin. V klinični študiji iPrEx ni bila zaznana nobena različica HIV-1 z izraženo K65R, K70E, M184V ali M184I v času serokonverzije pri osebah, ki so se okužile s HIV-1 po vključitvi v študijo. Pri 3 od 10 oseb, ki so imele akutno okužbo s HIV ob vključitvi v študijo, so bile v HIV zaznane mutacije M184I in M184V pri 2 od 2 oseb v skupini, ki je prejela zdravilo Truvada, in pri 1 od 8 oseb v skupini, ki je prejela placebo.

V klinični študiji Partners PrEP niso bile zaznane nobene različice HIV-1 z izraženo K65R, K70E, M184V ali M184I v času serokonverzije pri osebah, ki so se okužile s HIV-1 med študijo. Pri 2 od 14 oseb, ki so imele akutno okužbo s HIV ob vključitvi v študijo, je bila v HIV zaznana mutacija K65R pri 1 od 5 oseb v skupini, ki je prejela dizoprosiltenofovirat 245 mg, in zaznana je bila mutacija M184V (povezana z rezistenca na emtricitabin) pri 1 od 3 oseb v skupini, ki je prejela zdravilo Truvada.

Klinični podatki

Zdravljenje okužbe z virusom HIV-1: V odprti, randomizirani klinični študiji (GS-01-934) so odrasli bolniki z okužbo HIV-1, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, prejeli režim zdravljenja z emtricitabinom, dizoprosiltenofoviratom in efavirenzom ($n = 255$) enkrat na dan ali fiksno kombinacijo lamivudina in zidovudina dvakrat na dan in efavirenz enkrat na dan ($n = 254$).

Bolniki v skupini, ki je prejela emtricitabin in dizoprosiltenofovirat, so prejeli zdravilo Truvada in efavirenz od 96. do 144. tedna. Ob izhodišču so imele randomizirane skupine podobno mediano števila HIV-1 RNA v plazmi (5,02 in 5,00 log₁₀ kopij/ml) in CD4 (233 in 241 celic/mm³). Primarni cilj učinkovitosti pri tej študiji je bilo doseganje in vzdrževanje potrjenih koncentracij HIV-1 RNA < 400 kopij/ml v 48 tednih. Sekundarne analize učinkovitosti v 144 tednih so vključile del bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNA < 400 ali < 50 kopij/ml in spremembo števila celic CD4 od izhodišča.

Podatki za primarni cilj po 48 tednih so pokazali, da je imela kombinacija emtricitabina, dizoprosiltenofovirata in efavirena večjo protivirusno učinkovitost kot fiksna kombinacija lamivudina in zidovudina z efavirenzom, kot je prikazano v preglednici 4. Tudi podatki za sekundarni cilj po 144 tednih so predstavljeni v preglednici 4.

Preglednica 4: Podatki o učinkovitosti po 48. in 144. tednu v študiji GS-01-934, v kateri so emtricitabin, dizoprosiltenofovirat in efavirenz dajali bolnikom z okužbo HIV-1, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili

	GS-01-934 48-tedensko zdravljenje		GS-01-934 144-tedensko zdravljenje	
	Emtricitabin+ dizoprosiltenofovirat+ efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz	Emtricitabin+ dizoprosiltenofovirat +efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz
HIV-1 RNA < 400 kopij/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
Vrednost p	0,002**		0,004**	
Razlika v % (95-% IZ)	11 % (4 % do 19 %)		13 % (4 % do 22 %)	
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (TLOVR)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
Vrednost p	0,021**		0,082**	
Razlika v % (95-% IZ)	9 % (2 % do 17 %)		8 % (-1 % do 17 %)	
Srednja sprememba števila celic CD4 od izhodišča (celic/mm ³)	+190	+158	+312	+271
Vrednost p	0,002 ^a		0,089 ^a	
Razlika (95-% IZ)	32 (9 do 55)		41 (4 do 79)	

* Bolniki, ki so prejeli emtricitabin, dizoprosiltenofovirat in efavirenz, so dobivali zdravilo Truvada in efavirenz od 96. do 144. tedna.

** Vrednost p temelji na Cochran-Mantel-Haenszlovem testu, stratificiranem za število celic CD4 ob izhodišču.

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (čas do izgube virološkega odziva)

a: Van Elterenov test

V randomizirani klinični študiji (M02-418) so 190 odraslih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnim zdravilom, enkrat dnevno zdravili z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom v kombinaciji z lopinavirjem/ritonavirjem enkrat ali dvakrat na dan. V 48. tednu je 70 % bolnikov v režimu zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem enkrat na dan in 64 % bolnikov v režimu zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem dvakrat na dan izkazalo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml. Srednje spremembe števila celic CD4 so bile od izhodišča +185 celic/mm³ in +196 celic/mm³.

Majhno število kliničnih izkušenj pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom HIV in HBV, kaže, da se zdravljenje z emtricitabinom ali dizoprosiltenofoviratom v kombinirani protiretrovirusni terapiji za nadzorovanje okužbe z virusom HIV odraža tudi v zmanjšanju HBV DNA (zmanjšanje 3 log₁₀ pri emtricitabinu oz. 4 do 5 log₁₀ pri dizoprosiltenofovirijevemu fumaratu) (glejte poglavje 4.4).

Zaščita pred izpostavitvijo: V študiji iPrEx (CO-US-104-0288) so ocenjevali zdravilo Truvada v primerjavi s placebom pri 2.499 moških (ali transspolnih ženskah), ki niso okuženi s HIV in imajo visoko tveganje za okužbo s HIV. Osebe so spremljali 4.237 človek-let. Značilnosti populacije v izhodišču so povzete v preglednici 5.

Preglednica 5: Populacija v študiji CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1.248)	Truvada (n = 1.251)
Starost (leta), povprečje (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasa, N (%)		
Črnci/Afroameričani	97 (8)	117 (9)
Belci	208 (17)	223 (18)
Mešana/drugo	878 (70)	849 (68)
Azijci	65 (5)	62 (5)
Hispanka/latinskoameriška etnična pripadnost, N (%)	906 (73)	900 (72)
Dejavniki spolnega tveganja ob presejanju		
Število partnerjev v preteklih 12 tednih, povprečje (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI v preteklih 12 tednih, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI s partnerji s HIV+ (ali neznanim stanjem okužbe) v preteklih 6 mesecih, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Sodelovanje v transakcijskem spolnem odnosu v preteklih 6 mesecih, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partnerji z znano okužbo s HIV+ v zadnjih 6 mesecih, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreakcija sifilisa, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Serumska okužba z virusom herpes simpleksa tipa 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Pozitivna prisotnost levkocita esteraza v urinu, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = nezaščiten receptivni analni spolni odnos

Incidenci serokonverzije HIV na splošno in v podskupini (nezaščiten receptivni analni spolni odnos) sta prikazani v preglednici 6. Učinkovitost je bila močno odvisna od adherence, kar so merili z zaznavanjem koncentracij učinkovin v plazmi ali znotraj celice v kontrolni študiji (preglednica 7).

Preglednica 6: Učinkovitost v študiji CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Truvada	P-vrednost^{a, b}
Analiza mITT			
Serokonverzija/N	83/1217	48/1224	0,002
Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
URAI v 12 tednih pred presejanjem, analiza mITT			
Serokonverzija/N	72/753	34/732	0,0349
Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ) ^b	52 % (28 %, 68 %)		

^a P-vrednosti po log-rank testu. P-vrednosti za URAI se nanašajo na ničelno hipotezo, da se učinkovitost razlikuje med podskupinama (URAI, brez URAI).

^b Relativno zmanjšanje tveganja, izračunano za mITT na podlagi dogodka serokonverzije, tj. pojav po izhodišču do prvega obiska po zdravljenju (približno 1 mesec po zadnjem odmerku preiskovanega zdravila).

Preglednica 7: Učinkovitost in adherence v študiji CO-US-104-0288 (iPrEx, skladna s primerom kontrolirana analiza)

Podskupina	Zaznana učinkovina	Nezaznana učinkovina	Relativno zmanjšanje tveganja (2-stranski 95-odstotni IZ)^a
HIV-pozitivne osebe	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
HIV-negativne kontrolne osebe	63 (44 %)	81 (56 %)	—

^a Relativno zmanjšanje tveganja, izračunano na podlagi dogodka serokonverzije (po izhodišču) od dvojno slepega obdobja zdravljenja do 8-tedenskega obdobja spremljanja. Samo vzorci oseb, ki so randomizirano prejemale zdravilo Truvada, so bili ocenjeni glede zaznanih koncentracij dizoprosiltenofovirata-DP v plazmi ali znotraj celic.

Klinična študija Partners PrEP (CO-US-104-0380) je ocenjevala zdravilo Truvada, dizoprosiltenofovirat 245 mg ali placebo pri 4.758 s HIV neokuženih osebah iz Kenije ali Ugande, ki so bili v serološko neskladnem heteroseksualnem partnerstvu. Osebe so bile spremljane 7.830 človek-let. Značilnosti populacije ob izhodišču so povzete v preglednici 8.

Preglednica 8: Populacija v študiji CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1.584)	Dizoprosiltenofovirat 245 mg (n = 1.584)	Truvada (n = 1.579)
Starost (leta), mediana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Spol, N (%)			
Moški	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Ženski	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Ključne lastnosti parov, N (%) ali mediana (Q1, Q3)			
Zakonska zveza s partnerjem v študiji	1.552 (98)	1.543 (97)	1.540 (98)
Število let življenja s partnerjem v študiji	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Število let zavedanja o neskladnosti	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

Incidenca serokonverzije HIV je prikazana v preglednici 9. Stopnja serokonverzije HIV-1 pri moških, ki so prejeli zdravilo Truvada, je bila 0,24/100 človek-let, stopnja serokonverzije HIV-1 pri ženskah, ki so prejeli zdravilo Truvada, pa je bila 0,95/100 človek-let. Učinkovitost je bila močno odvisna od adherence, kar so merili z zaznavanjem koncentracij učinkovin v plazmi ali znotraj celic. Višja je bila pri sodelujočih v podštudiji, ki so prejeli aktivno svetovanje glede adherence, kot je prikazana v preglednici 10.

Preglednica 9: Učinkovitost v študiji CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Dizoprosiltenofovirat 245 mg	Truvada
Serokonverzije/N ^a	52/1.578	17/1.579	13/1.576
Incidenca na 100 človek-let (95-odstotni IZ)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

^a Relativno zmanjšanje tveganja, izračunano za mITT kohorto na podlagi dogodka serokonverzije (po izhodišču). Aktivne študijske skupine so bile primerjane s skupinami, ki so prejemale placebo.

Preglednica 10: Učinkovitost in adherence v študiji CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Količinska opredelitev preiskovanega zdravila	Število zaznanih primerov tenofovirja/skupno vzorci (%)		Ocena tveganja za zaščito pred HIV-1: zaznavanje v primerjavi z nezaznavanjem tenofovirja	
	Študijska skupina	Podskupina	Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ)	p-vrednost
Skupina FTC/dizoprosiltenofovirat ^a	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Skupina dizoprosiltenofovirat ^a	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
Podštudija adherence	Sodelujoči v podštudiji adherence ^b		Relativno zmanjšanje tveganja (95-odstotni IZ)	p-vrednost
	Placebo	Dizoprosiltenofovirat 245 mg + Truvada		
Serokonverzije/N ^b	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

^a »Študijska skupina« = serokonverter HIV; »podskupina« = 100 naključno izbranih oseb iz vsake od skupin, ki so prejemale dizoprosiltenofovirat 245 mg in ki prejemale zdravilo Truvada. Samo vzorci študijske skupine ali podskupine od oseb, ki so bile randomizirano izbrane za prejetje dizoprosiltenofovirata 245 mg ali zdravila Truvada, so bili ocenjeni glede zaznane koncentracije tenofovirja v plazmi.

^b Sodelujoči v podštudiji so bili nadzorovani glede aktivne adherence, npr. nenajavljeni domači obiski in štetje tablet. Deležni so bili tudi svetovanja za izboljšanje jemanja preiskovanega zdravila v skladu z navodili.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Truvada pri otrocih, starih manj kot 12 let, nista bili dokazani.

Zdravljenje okužbe s HIV-1 pri pediatrični populaciji

Kliničnih študij z zdravilom Truvada pri pediatrični populaciji, okuženi s HIV-1, niso izvedli.

Klinična učinkovitost in varnost zdravila Truvada sta bili ugotovljeni v študijah, izvedenih z emtricitabinom in dizoprosiltenofoviratom, ko se uporabljata kot edino zdravilo.

Študije z emtricitabinom

Pri dojenčkih in otrocih, starejših od 4 mesece, je večina bolnikov, ki je jemala emtricitabin, dosegla ali ohranila popolno supresijo plazemske HIV-1 RNA do konca 48. tedna (89 % je doseglo ≤ 400 kopij/ml in 77 % je doseglo ≤ 50 kopij/ml).

Študije z dizoprosiltenofoviratom

V študiji GS-US-104-0321 se je 87 predhodno zdravljenih bolnikov, okuženih s HIV-1, starih od 12 do < 18 let, 48 tednov zdravilo z dizoprosiltenofoviratom (n = 45) ali placebom (n = 42) v kombinaciji z optimiranim osnovnim režimom (OOR). Zaradi omejitev študije korist dizoprosiltenofovira glede na placebo ni bila dokazana na podlagi plazemskih ravni HIV-1 RNA v 24. tednu. Vendar pa so koristi za populacijo mladostnikov pričakovane na podlagi ekstrapolacije podatkov pri odraslih in primerljivih farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih, ki so dobivali dizoprosiltenofovirat ali placebo, je bila ob izhodišču povprečna Z-vrednost MGK ledvene hrbtenice $-1,004$ oz. $-0,809$, in povprečna Z-vrednost MGK za celo telo $-0,866$ oz. $-0,584$. Povprečni spremembi v 48. tednu (konec dvojno slepe faze) sta bili $-0,215$ oz. $-0,165$ za Z-vrednost MGK ledvene hrbtenice in $-0,254$ oz. $-0,179$ za Z-vrednost MGK za celo telo za skupino z dizoprosiltenofoviratom in skupino s placebom. Povprečna stopnja povečanja MGK je bila manjša v skupini z dizoprosiltenofoviratom v primerjavi s skupino s placebom. V 48. tednu so imeli šest mladostnikov v skupini z dizoprosiltenofoviratom in en mladostnik v skupini s placebom pomembno zmanjšanje MGK ledvene hrbtenice (opredeljeno kot zmanjšanje > 4 %). Med 28 bolniki, ki so se 96 tednov zdravili z dizoprosiltenofoviratom, se je Z-vrednost MGK zmanjšala za $-0,341$ za ledveno hrbtenico in $-0,458$ za celo telo.

V študiji GS-US-104-0352 so 97 predhodno že zdravljenih bolnikov, starih 2 do < 12 let s stabilno, virološko supresijo z režimom, ki je vseboval stavudin ali zidovudin, randomizirali v skupino, v kateri so stavudin ali zidovudin nadomestili z dizoprosiltenofoviratom (n = 48) ali nadaljevali s prvotnim režimom (n = 49) 48 tednov. V 48. tednu je 83 % bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, in 92 % bolnikov v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, imelo koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopij/ml. Na razliko v deležu bolnikov, ki so ohranili < 400 kopij/ml v 48. tednu, so pretežno vplivale prekinitve v skupini zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom. Po izključitvi manjkajočih podatkov je imelo v 48. tednu 91 % bolnikov v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, in 94 % bolnikov v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, koncentracije HIV-1 RNA < 400 kopij/ml.

Pri pediatričnih bolnikih so poročali o zmanjšanju MKG. Pri bolnikih, ki so dobivali dizoprosiltenofovirat ali stavudin ali zidovudin, je bila ob izhodišču povprečna Z-vrednost MGK ledvene hrbtenice $-1,034$ oz. $-0,498$ in povprečna Z-vrednost MGK za celo telo $-0,471$ oz. $-0,386$. Povprečni spremembi v 48. tednu (konec randomizirane faze) sta bili $0,032$ oz. $0,087$ za Z-vrednost MGK ledvene hrbtenice in $-0,184$ oz. $-0,027$ za Z-vrednost MGK za celo telo za skupino z dizoprosiltenofoviratom in skupino s stavudinom ali zidovudinom. Povprečna stopnja povečanja kostne gostote ledvene hrbtenice v 48. tednu je bila podobna v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, in v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom. Skupno povečanje kostne gostote je bilo v skupini, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, manjše kot v skupini, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom. Pri eni osebi, zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom, in pri nobeni osebi, zdravljeni s stavudinom ali zidovudinom, se je v 48. tednu pojavila znatna izguba (> 4 %) MGK ledvene hrbtenice. Z-vrednosti MGK so se pri 64 osebah, ki so se 96 tednov zdravile z dizoprosiltenofoviratom, zmanjšale za $-0,012$ za ledveno hrbtenico in za $-0,338$ za celo telo. Z-vrednost MGK ni bila prilagojena za višino in telesno maso.

V študiji GS-US-104-0352 je 8 od 89 pediatričnih bolnikov (9,0 %), izpostavljenih dizoprosiltenofoviratu, zdravljenje prekinilo zaradi ledvičnih neželenih učinkov. Pri petih osebah (5,6 %) so bili laboratorijski izsledki klinično skladni s proksimalno ledvično tubulopatijo; 4 med njimi so zdravljenje z dizoprosiltenofoviratom prekinili (mediana izpostavljenost dizoprosiltenofoviratu 331 tednov).

Zaščita pred izpostavitvijo pri pediatrični populaciji

Pričakuje se, da sta učinkovitost in varnost zdravila Truvada za zaščito pred izpostavitvijo pri mladoletnikih, ki upoštevajo dnevno odmerjanje, podobni kot pri odraslih z enako ravno adherence. Možnost učinkov na ledvice in kosti pri dolgoročni uporabi zdravila Truvada za zaščito pred izpostavitvijo pri mladostnikih je negotova (glejte poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bioekvivalenca ene Truvada filmsko obložene tablete z eno 200 mg trdo kapsulo emtricitabina in eno 245 mg filmsko obloženo tableto dizoprosiltenofovirata je bila ugotovljena po zaužitju enkratnega odmerka pri zdravih osebah na tešče. Pri zdravih osebah se po peroralnem vnosu zdravila Truvada emtricitabin in dizoprosiltenofovirat hitro absorbirata in dizoprosiltenofovirat se pretvori v tenofovir. Najvišje koncentracije emtricitabina in tenofovirja so opažene v serumu znotraj 0,5 ure do 3,0 ur po zaužitju na tešče. Jemanje zdravila Truvada s hrano je povzročilo približno tričetrtturno zakasnitev pri doseganju maksimalne koncentracije tenofovirja ter povečanju AUC tenofovirja za približno 35 % in C_{max} za približno 15 % pri jemanju skupaj z obrokom, bogatim z maščobami ali lažjim obrokom, v primerjavi z jemanjem na tešče. Za optimalno absorpcijo tenofovirja se priporoča zdravilo Truvada jemati s hrano.

Porazdelitev

Po intravenskem odmerku je volumen porazdelitve emtricitabina znašal približno 1,4 l/kg in volumen porazdelitve tenofovirja približno 800 ml/kg. Po peroralnem vnosu emtricitabina ali dizoprosiltenofovirata sta emtricitabin in tenofovir v telesu široko distribuirana. *In vitro* je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02 in 200 µg/ml. *In vitro* je bila vezava tenofovirja na plazemske proteine manjša od 0,7 % in na serumske proteine manjša od 7,2 % v koncentracijskem območju tenofovirja od 0,01 do 25 µg/ml.

Biotransformacija

Presnova emtricitabina je omejena. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (približno 9 % odmerka) in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4 % odmerka). *In vitro* študije so pokazale, da niti dizoprosiltenofovirat niti tenofovir nista substrata za CYP450 encime. Niti emtricitabin niti tenofovir *in vitro* nista zavirala presnavljanja zdravil, ki se biotransformirajo s katero koli od pomembnejših izooblik glavnega humanega CYP450. Emtricitabin tudi ni inhibiral uridin-5'-difosfoglukuronil-transferaze, encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

Izločanje

Emtricitabin se primarno izloča preko ledvic – celoten odmerek se izolira iz urina (približno 86 %) in iz blata (približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina je iz urina izoliranega v obliki treh presnovkov. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja emtricitabina približno 10 ur.

Tenofovir se primarno izloča preko ledvic tako s filtracijo kot z aktivnim tubularnim transportnim sistemom, pri čemer se po intravenskem vnosu približno 70-80 % odmerka izloči nespremenjenega z urinom. Navidezni očistek tenofovirja je povprečno znašal približno 307 ml/min. Ocenjeno je, da

znaša ledvični očistek približno 210 ml/min, kar presega nivo glomerularne filtracije. To nakazuje, da ima aktivna tubularna sekrecija pomembno vlogo pri izločanju tenofovirja. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba izločanja tenofovirja približno 12 do 18 ur.

Starostniki

Farmakokinetične študije z emtricitabinom ali tenofovirjem (uporabljenim v obliki dizoprosiltenofovirata) niso bile izvedene pri starostnikih (nad 65 let).

Spol

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofovirja so podobne pri bolnikih moškega in ženskega spola.

Etnična pripadnost

Za emtricitabin ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na etnično pripadnost. Farmakokinetike tenofovirja (uporabljenega v obliki dizoprosiltenofovirata) niso posebej preučevali pri različnih etničnih skupinah.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične študije z zdravilom Truvada niso bile izvedene pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let). Farmakokinetične lastnosti tenofovirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bile ocenjene pri 8 mladostnikih s HIV-1 (starih od 12 do < 18 let) s telesno maso ≥ 35 kg in pri 23 otrocih s HIV-1, starih od 2 do < 12 let. Izpostavljenost tenofovirju, dosežena pri pediatričnih bolnikih, ki so peroralno prejeli dnevne odmerke dizoprosiltenofovirata 245 mg ali 6,5 mg/kg telesne mase dizoprosiltenofovirata do največjega odmerka 245 mg, je bila podobna izpostavljenosti pri odraslih, ki so prejeli odmerke dizoprosiltenofovirata 245 mg enkrat dnevno. Farmakokinetične študije z dizoprosiltenofoviratom niso bile izvedene pri otrocih, mlajših od 2 let. Na splošno so farmakokinetične lastnosti emtricitabina pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih (v starosti od 4 mesece do 18 let) podobne tistim, ki so bile opažene pri odraslih.

Na podlagi podobne izpostavljenosti emtricitabinu in tenofovirju (uporabljenem v obliki dizoprosiltenofovirata) pri mladostnikih, okuženih s HIV-1, in neokuženih mladostnikih ter podobne izpostavljenosti emtricitabinu in tenofovirju pri mladostnikih, okuženih s HIV-1, in neokuženih odraslih se pričakuje, da bo farmakokinetika emtricitabina in tenofovirja pri mladostnikih, okuženih s HIV-1, in neokuženih mladostnikih podobna.

Ledvična okvara

Na voljo je malo farmakokinetičnih podatkov za emtricitabin in tenofovir po sočasnem jemanju posameznih pripravkov ali v obliki zdravila Truvada pri bolnikih z ledvično okvaro. Farmakokinetične parametre so v glavnem določili po vzetju enkratnih odmerkov 200 mg emtricitabina ali 245 mg dizoprosiltenofovirata pri osebah, ki niso bile okužene s HIV, z različnimi stopnjami ledvične okvare. Stopnja ledvične okvare je bila določena glede na izhodiščno vrednost očistka kreatinina (Cl_{Cr}) (normalna ledvična funkcija je pri $Cl_{Cr} > 80$ ml/min; blaga ledvična okvara pri $Cl_{Cr} = 50-79$ ml/min; zmerna ledvična okvara pri $Cl_{Cr} = 30-49$ ml/min in huda ledvična okvara pri $Cl_{Cr} = 10-29$ ml/min).

Pri osebah z normalno ledvično funkcijo s srednjo vrednostjo (% koeficienta variacije) izpostavljenosti emtricitabinu 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ se je le-ta pri bolnikih z blago ledvično okvaro zvišala na 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, pri osebah z zmerno ledvično okvaro na 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in na 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Pri osebah z normalno ledvično funkcijo s srednjo vrednostjo (% koeficienta variacije) izpostavljenosti tenofovirju 2.185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ se je le-ta pri osebah z blago ledvično okvaro zvišala na 3.064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, pri osebah z zmerno ledvično okvaro na 6.009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in na 15.985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pri osebah s hudo ledvično okvaro.

Pričakuje se, da se bo odmerjanje zdravila Truvada v daljših časovnih intervalih za bolnike s HIV-1 z zmerno ledvično okvaro odražalo v višjih maksimalnih plazemskih koncentracijah in nižjih nivojih C_{\min} v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo. Pri osebah s končno odpovedjo ledvic (*ESRD, end-stage renal disease*), ki so potrebovali hemodializo, se je med dializami izpostavljenost zdravilu znatno povešala v obdobju 72 ur na 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabina in v obdobju 48 ur na 42.857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirja.

Izvedena je bila majhna klinična študija za ocenitev varnosti, protivirusne aktivnosti in farmakokinetike dizoproksiltenofovirata v kombinaciji z emtricitabinom pri bolnikih, okuženih z virusom HIV z ledvično okvaro. Podskupina bolnikov z izhodiščno vrednostjo očistka kreatinina med 50 in 60 ml/min, ki so ji zdravilo odmerjali enkrat dnevno, je imela 2-4-kratno povečanje izpostavljenosti tenofovirju in poslabšanje delovanja ledvic.

Farmakokinetike emtricitabina in tenofovirja (uporabljenega v obliki dizoproksiltenofovirata) pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro niso preučili. Podatki za dajanje priporočil o odmerjanju niso na voljo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Farmakokinetike zdravila Truvada niso proučevali pri osebah z jetrno okvaro.

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina še niso bile proučevane na osebah, ki niso okužene s HBV virusom in z različnimi stopnjami jetrne insuficience. Na splošno so bile farmakokinetične lastnosti emtricitabina pri osebah, okuženih z virusom HBV, zelo podobne tistim pri zdravih osebah in bolnikih, okuženih z virusom HIV.

Osebam brez okužbe s HIV, ki so imele različne stopnje jetrne okvare po klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT), so vzeli enkratni 245-mg odmerek dizoproksiltenofovirata. Farmakokinetika tenofovirja se pri osebah z jetrno okvaro ni bistveno spremenila, kar nakazuje, da pri teh osebah ni potrebno prilagoditi odmerjanja. Pri osebah brez jetrne okvare je bila srednja (% koeficienta variacije) vrednost C_{\max} 223 (34,8 %) ng/ml in $\text{AUC}_{0-\infty}$ 2.050 (50,8 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirja, v primerjavi z 289 (46,0 %) ng/ml in 2.310 (43,5 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirja pri osebah z zmerno jetrno okvaro ter 305 (24,8 %) ng/ml in 2.740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pri osebah s hudo jetrno okvaro.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Emtricitabin: Predklinični podatki o emtricitabinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Dizoproksiltenofovirat: Predklinične študije farmakološke varnosti za dizoproksiltenofovirat ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovitve iz študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah, psih in opicah pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile večje ali enake stopnjam klinične izpostavljenosti, in ki so morda pomembne za klinično uporabo, vključujejo toksičen vpliv na ledvice in kosti in zmanjšanje koncentracije serumskega fosfata. Toksičen vpliv na kosti je bil diagnosticiran kot osteomalacija (pri opicah) in kot zmanjšan BMD (podgane in psi). Toksičen vpliv na kosti pri mladih odraslih podganah in psih se je pojavil pri ≥ 5 -kratni izpostavljenosti za pediatrične ali odrasle bolnike; toksičen vpliv na kosti se je pojavil pri mladih okuženih opicah pri zelo visokih izpostavljenostih po subkutanemu dajanju (≥ 40 -kratna izpostavljenost pri bolnikih). Rezultati študij izvedenih na podganah in opicah so pokazala z učinkovino povezano zmanjšanje absorpcije fosfata v črevesju s potencialno sekundarnim zmanjšanjem BMD.

Študije genotoksičnosti so pokazale pozitivne rezultate pri *in vitro* testiranju celic mišjega limfoma, v enem od sevov, uporabljenem v Ames testu, so bili rezultati nezanesljivi, v testu nenačrtovane sinteze DNA (*unscheduled DNA synthesis*, UDS) na primarnih podganjih hepatocitih pa so bili šibko pozitivni. Vendar pa je bil rezultat negativen pri *in vivo* testu na mikronukleusu mišjega kostnega mozga.

Študije peroralne kancerogenosti na podganah in miših so pokazale le nizko incidenco tumorjev na dvanajstniku pri izjemno visokem odmerku pri miših. Ti tumorji za ljudi verjetno niso relevantni.

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja na podganah in kuncih niso pokazale učinkov na parjenje, plodnost, nosečnost ali plod. Vendar pa je dizoproksiltenofovirat zmanjšal indeks življenjskih funkcij in težo mladičkov v peri- in postnatalni študiji toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

Kombinacija emtricitabina in dizoproksiltenofovirata: V študijah genotoksičnosti ali študijah s ponavljajočim se odmerkom, ki so trajale en mesec ali manj z uporabo kombinacije teh dveh učinkovin niso ugotovili poslabšanja toksikoloških vplivov, v primerjavi s posameznima učinkovinama.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E572)
mikrokristalna celuloza (E460)
predgelirani škrob (brez glutena)

Jedro tablete:

triacetin (E1518)
hipromeloza (E464)
barvilo indigotin (E132)
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenke shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), s polipropilensko, za otroke varno zaporko, ki vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in silikagelsko sušilno sredstvo.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle z 1 plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in škatle s 60 (2 plastenki s 30) in 90 (3 plastenke s 30) filmsko obloženimi tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. februar 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 20. januar 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Imetnik tega dovoljenja za promet z zdravilom mora obvestiti Evropsko komisijo o načrtu trženja za zdravilo, odobreno s to odločbo.

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/uporabljali zdravilo Truvada za zdravljenje mladostnikov, okuženih z virusom HIV-1, ali za PrEP pri odraslih in mladostnikih, prejeli paket izobraževalnih gradiv za zdravnike, ki vsebuje Povzetek glavnih značilnosti zdravila in ustrezno izobraževalno gradivo, kot je navedeno v nadaljevanju:

- izobraževalno gradivo glede ledvic pri HIV za pediatrične bolnike;

- izobraževalno gradivo glede PrEP z naslovom »Pomembne informacije o varnosti zdravila Truvada, za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo pri indikaciji zaščite pred izpostavitvijo (PrEP)«;
- kontrolni seznam glede PrEP za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo;
- izobraževalno gradivo glede PrEP za ogrožene posameznike z naslovom »Pomembne informacije o zdravilu Truvada za zmanjšanje tveganja za okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV)«;
- opozorila kartica glede PrEP.

Izobraževalno gradivo glede ledvic pri HIV za pediatrične bolnike:

Izobraževalno gradivo glede ledvic pri HIV za pediatrične bolnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- za vodenje pediatričnih bolnikov se priporoča multidisciplinarni pristop;
- obstaja povečano tveganje za ledvično bolezen pri bolnikih s HIV, povezano z zdravili, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirjev fumarat, kot je zdravilo Truvada;
- uporaba zdravila Truvada se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro;
- uporabi zdravila Truvada se je treba izogniti, če bolnik sočasno jemlje ali je nedavno jemal nefrotoksična zdravila. Če se zdravilo Truvada uporablja skupaj z nefrotoksičnimi zdravili, je treba delovanje ledvic skrbno spremljati v skladu s priporočenim režimom;
- pri pediatričnih bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Truvada oceniti začetne vrednosti delovanja ledvic;
- pomembnost rednega spremljanja delovanja ledvic v času zdravljenja z zdravilom Truvada;
- priporočen režim spremljanja delovanja ledvic, pri čemer se upošteva prisotnost ali odsotnost dodatnih dejavnikov tveganja za okvare ledvic;
- če je potrjena vrednost serumskega fosfata $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l) pri katerem koli pediatričnem bolniku, ki dobiva dizoprosiltenofovirjev fumarat, je treba ponovno ovrednotiti delovanje ledvic v roku enega tedna. Ob odkritju nenormalnega delovanja ledvic ali sumu nanj se je treba posvetovati z nefrologom in razmisliti o prekinitvi zdravljenja;
- zdravilo Truvada lahko povzroči zmanjšanje MKG. Učinki sprememb v MKG zaradi zdravila Truvada na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za prihodnje zlome pri pediatričnih bolnikih niso gotovi;
- ob odkritju kostnih nenormalnosti ali sumu nanje se je treba posvetovati z endokrinologom in/ali nefrologom.

Izobraževalno gradivo glede PrEP za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo:

- opozorilo glede ključnih informacij o varnosti v zvezi z uporabo zdravila Truvada za PrEP za odrasle in mladostnike;
- opozorilo glede dejavnikov, ki pomagajo prepoznati posameznike z velikim tveganjem za HIV-1;
- opozorilo glede tveganja za razvoj rezistence HIV-1 proti zdravilu pri posameznikih z neodkrito okužbo s HIV-1;
- zagotavlja informacije o varnosti glede adherence, testiranja za HIV, stanja ledvic, kosti in HBV.

Kontrolni seznam glede PrEP za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo:

- opozorila glede ocene/svetovanja pri prvem obisku in nadaljnjem spremljanju.

Izobraževalno gradivo glede PrEP za ogrožene posameznike (izroči zdravstveni delavec):

- opozorila, kaj mora pred in med jemanjem zdravila Truvada vedeti posameznik, da se zmanjša tveganje za okužbo s HIV;
- opozorilo glede pomembnosti strogega upoštevanja priporočenega režima odmerjanja;

- zagotavlja informacije o tem, kako jemati zdravilo Truvada;
- zagotavlja informacije o možnih neželenih učinkih zdravila Truvada;
- zagotavlja informacije o shranjevanju zdravila Truvada.

Opozorilna kartica glede PrEP za ogrožene posameznike (izroči zdravstveni delavec):

- opozorila za upoštevanje režima odmerjanja;
- opomnik za načrtovane preglede pri zdravniku.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA PLASTENKI IN ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Truvada 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete
emtricitabin/dizoproksiltenofovirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (kar je ekvivalentno 300 mg dizoproksiltenofovirijevega fumarata ali 136 mg tenofovirja).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat, za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
60 (2 platenki s 30) filmsko obloženih tablet
90 (3 platenke s 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/305/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/04/305/003 60 (2 x 30) filmsko obloženih tablet
EU/1/04/305/002 90 (3 x 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Truvada [samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [samo na zunanji ovojnini]

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številka}
SN {številka}
NN {številka}
[samo na zunanji ovojnini]

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Truvada 200 mg/245 mg filmsko obložene tablete emtricitabin/dizoproksiltenofovirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Truvada in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Truvada
3. Kako jemati zdravilo Truvada
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Truvada
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Truvada in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Truvada vsebuje dve učinkovini, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat. Obe učinkovini sta protiretrovirusni zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Emtricitabin je nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze, tenofovir pa nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze. Oba sta splošno znana pod imenom nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) in delujeta tako, da vplivata na normalno delovanje encima (reverzne transkriptaze), ki je bistven za reproduciranje virusa.

- **Zdravilo Truvada se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV–1 (virus človeške imunske pomanjkljivosti 1) pri odraslih.**
- **Uporablja se tudi za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri mladostnikih, starih 12 let do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 35 kg,** ki so se predhodno že zdravili z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s HIV, ki pa več ne učinkujejo ali so povzročila neželene učinke.
 - Zdravilo Truvada je treba vedno uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.
 - Zdravilo Truvada se lahko jemlje namesto emtricitabina in dizoproksiltenofovirata, ki se uporabljata ločeno v enakih odmerkih.

Ljudje, ki so HIV pozitivni, lahko med jemanjem tega zdravila še vedno prenesejo okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Truvada lahko še vedno pride do okužbe ali drugih bolezni, povezane z okužbo s HIV.

- **Zdravilo Truvada se uporablja tudi za zmanjšanje tveganja za okužbo z virusom HIV–1 pri odraslih in mladostnikih, starih od 12 do 18 let, ki tehtajo vsaj 35 kg,** kadar se jemlje vsakodnevno, ob hkratnem upoštevanju varnega spolnega vedenja: Glejte poglavje 2 za seznam previdnostnih ukrepov proti okužbi z virusom HIV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Truvada

Ne jemljite zdravila Truvada za zdravljenje okužbe s HIV ali za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV, če ste alergični na emtricitabin, tenofovir, dizoproksiltenofovirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

→ Če to velja za vas, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Pred jemanjem zdravila Truvada, da se zmanjša tveganje za okužbo s HIV:

Zdravilo Truvada lahko samo pomaga zmanjšati tveganje za okužbo z virusom HIV, **preden** se okužite.

- **Pred začetkom jemanja zdravila Truvada za zmanjšanje tveganja za okužbo z virusom HIV–1, morate biti HIV negativni.** Testirajte se, da se prepričate, da še niste okuženi s HIV. Zdravila Truvada ne jemljite za zmanjšanje tveganja, razen če je potrjeno, da ste HIV negativni. Ljudje, ki imajo HIV, morajo zdravilo Truvada jemati v kombinaciji z drugimi zdravili.
- **Mnogi diagnostični testi za HIV lahko spregledajo nedavno okužbo.** Če zbolite za gripi podobno boleznijo, lahko to pomeni, da ste bili nedavno okuženi s HIV.
Možni znaki okužbe s HIV:
 - utrujenost
 - vročina
 - bolečine v sklepih ali mišicah
 - glavobol
 - bruhanje ali driska
 - izpuščaj
 - nočno potenje
 - povečane bezgavke v vratu ali dimljah

→ **V primeru pojava gripi podobne bolezni** mesec pred začetkom jemanja zdravila Truvada ali kadar koli med jemanjem zdravila Truvada **obvestite zdravnika.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV med jemanjem zdravila Truvada:

- Zdravilo Truvada vzemite vsak dan **za zmanjšanje tveganja in ne le takrat, ko menite, da obstaja tveganje za okužbo z virusom HIV.** Ne izpustite nobenega odmerka zdravila Truvada in ga ne prenehajte jemati. Izpuščeni odmerki lahko povečajo tveganje za okužbo s HIV.
- Redno se testirajte za HIV.
- Če menite, da ste okuženi s HIV, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Morda bo želel opraviti več testov, da se prepriča, da ste še vedno HIV negativni.
- **Samo jemanje zdravila Truvada morda ne bo preprečilo okužbe s HIV.**
 - Vedno upoštevajte načela varnega spolnega vedenja. Uporabljajte kondome, da zmanjšate stik s semensko tekočino, vaginalnimi izločki ali krvjo.
 - Ne delite osebnih predmetov, na katerih so lahko kri ali telesne tekočine, kot so zobne ščetke in brivniki.
 - Ne delite ali ponovno uporabljajte igel ali drugih pripomočkov za injiciranje in za ostale oblike jemanja drog.
 - Testirajte se za druge spolno prenosljive okužbe, kot sta sifilis in gonoreja. Zaradi teh okužb se lahko lažje okužite s HIV.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o preprečevanju okužbe s HIV ali prenašanju HIV na druge ljudi, se posvetujte z zdravnikom.

Če zdravilo Truvada jemljete za zdravljenje okužbe s HIV ali za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV:

- **Zdravilo Truvada lahko vpliva na ledvice.** Pred in med zdravljenjem bo zdravnik morda naredil krvne preiskave, da bo preveril delovanje ledvic. Če ste kdaj prej imeli bolezn ledvic ali če so preiskave kazale na ledvične težave, o tem obvestite zdravnika. Zdravila Truvada se ne sme dajati mladostnikom z obstoječimi ledvičnimi težavami. Če imate ledvične težave, vam zdravnik lahko svetuje, da zdravilo Truvada prenehate jemati ali, če ste že okuženi s HIV, da zdravilo Truvada uporabljate manj pogosto. Uporaba zdravila Truvada ni priporočljiva, če imate hudo ledvično obolenje ali ste na dializi.
- Zaradi okvare celic ledvičnih tubulov se lahko pojavijo tudi **težave s kostmi** (ki se kažejo kot vztrajna kostna bolečina ali njeno poslabšanje ter včasih zlomi) (glejte poglavje 4. *Možni neželeni učinki*). Zdravnika obvestite, če imate kostne bolečine ali zlome.

Dizoprosiltenofovirat lahko povzroči tudi izgubo kostne mase. Najbolj izrazito izgubo kostne mase so opazili v kliničnih študijah, ko so bili bolniki zaradi okužbe z virusom HIV zdravljeni z dizoprosiltenofoviratom v kombinaciji z okrepljenim zaviralcem proteaze.

Na splošno so učinki dizoprosiltenofovira na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlome pri odraslih in pediatričnih bolnikih negotovi.

Zdravnika obvestite, če imate osteoporozo. Pri bolnikih z osteoporozo je tveganje za zlome večje.

- **Če ste imeli ali imate jetrne bolezni, vključno s hepatitisom, se posvetujte z zdravnikom.** Pri bolnikih s HIV, ki imajo tudi jetrne bolezni (vključno s kroničnim hepatitisom B ali C), ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih jetrnih zapletov. Če imate hepatitis B ali C, bo zdravnik skrbno razmislil o najboljšem režimu zdravljenja za vas.
- **Ugotovite stanje okužbe z virusom hepatitisa B (HBV) pred začetkom jemanja zdravila Truvada.** Če imate hepatitis B, obstaja resno tveganje za jetrne težave, ko prenehate jemati zdravilo Truvada, ne glede na to, ali imate HIV ali ne. Pomembno je, da zdravila Truvada ne prenehate jemati, ne da bi se posvetovali z zdravnikom: glejte poglavje 3. Ne prenehajte jemati zdravila Truvada.
- **Če ste starejši od 65 let, se posvetujte z zdravnikom.** Zdravila Truvada niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let.
- **Z zdravnikom se posvetujte, če imate intoleranco za laktozo** (glejte Zdravilo Truvada vsebuje laktozo v nadaljevanju tega poglavja).

Otroci in mladostniki

Zdravila Truvada ne smejo uporabljati otroci, mlajši od 12 let.

Druga zdravila in zdravilo Truvada

Zdravila Truvada ne jemljite, če že jemljete druga zdravila, ki vsebujejo učinkovine zdravila Truvada (emtricitabin in dizoprosiltenofovirat), ali druga protivirusna zdravila, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, lamivudin ali dipivoksiladefovirat.

Jemanje zdravila Truvada z drugimi zdravili, ki lahko poškodujejo vaše ledvice: posebno pomembno je, da svojega zdravnika obvestite, če jemljete katero od sledečih zdravil:

- aminoglikozidi (za bakterijsko okužbo)
- amfotericin B (za glivno okužbo)
- foskarnet (za virusno okužbo)
- ganciklovir (za virusno okužbo)
- pentamidin (za okužbe)
- vankomicin (za bakterijsko okužbo)
- interleukin-2 (za zdravljenje raka)
- cidofovir (za virusno okužbo)
- nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, za lajšanje bolečin v kosteh ali mišicah)

Če za zdravljenje HIV jemljete drugo protivirusno zdravilo, ki se imenuje zaviralec proteaze, bo zdravnik morda naročil krvne preiskave z namenom natančnega spremljanja delovanja vaših ledvic.

Pomembno je tudi, da osebnega zdravnika obvestite o tem, če jemljete ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir za zdravljenje okužbe s hepatitisom C.

Jemanje zdravila Truvada z drugimi zdravili, ki vsebujejo didanozin (za zdravljenje okužbe z virusom HIV): jemanje zdravila Truvada z drugimi protivirusnimi zdravili, ki vsebujejo didanozin, lahko zviša nivoje didanozina v krvi in zmanjša število celic CD4. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat in didanozin, so redko poročali o vnetju trebušne slinavke in laktoacidozi (zvišanju mlečne kisline v krvi), ki je včasih smrtna. Zdravnik bo skrbno pretehtal, če vas bo zdravil s kombinacijami tenofovirja in didanozina.

→ **Obvestite zdravnika,** če jemljete katero koli od teh zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Truvada skupaj s hrano in pijačo

- Kadar je mogoče, je treba zdravilo Truvada jemati s hrano.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste zdravilo Truvada jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaščite pred virusom HIV odtehtala tveganje za neželene učinke.

- **Med zdravljenjem z zdravilom Truvada ne dojite.** To je zato, ker učinkovini tega zdravila prehajata v materino mleko.
- Če ste ženska, okužena z virusom HIV, je priporočljivo, da ne dojite, da s tem preprečite prenos virusa preko mleka na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Truvada lahko povzroči omotičnost. Če se vam v času zdravljenja z zdravilom Truvada pojavlja omotičnost, **ne vozite avtomobila** in ne upravljajte z orodji ali stroji.

Zdravilo Truvada vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Truvada vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Truvada

- **Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.** Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Truvada za zdravljenje okužbe s HIV je:

- **Odrasli:** ena tableta vsak dan s hrano, če je mogoče.
- **Mladostniki, stari od 12 do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 35 kg:** ena tableta vsak dan s hrano, če je mogoče.

Priporočeni odmerek zdravila Truvada za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV je:

- **Odrasli:** ena tableta vsak dan s hrano, če je mogoče.
- **Mladostniki, stari od 12 do 18 let, ki tehtajo vsaj 35 kg:** ena tableta vsak dan s hrano, če je mogoče.

Če imate težave s požiranjem, lahko tableto zdrobite s konico žlice. Nato zmešajte prašek s približno 100 ml (pol kozarca) vode, pomarančnega ali grozdnega soka in nemudoma popijte.

- **Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je priporočil zdravnik.** Tako boste zagotovili polno učinkovitost vašega zdravila in zmanjšali možnost razvoja odpornosti proti zdravljenju. Ne spreminjajte odmerka, razen če vam to naroči zdravnik.
- **Če se zdravite zaradi okužbe s HIV,** vam bo zdravnik predpisal zdravilo Truvada skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Prosimo, preberite si navodila za uporabo drugih protiretrovirusnih zdravil.
- **Če zdravilo Truvada jemljete za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV,** jemljite zdravilo Truvada vsak dan, ne le takrat, ko menite, da obstaja tveganje za okužbo z virusom HIV.

Če imate kakršna koli vprašanja o preprečevanju okužbe s HIV ali prenašanju HIV na druge ljudi, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Truvada, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Truvada, višji od priporočenega, se posvetujte z zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte platenko tablet, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

Če ste izpustili odmerek

Pomembno je, da ne izpustite nobenega odmerka zdravila Truvada.

- **Če to opazite v roku 12 ur** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Truvada, morate tableto vzeti čim prej, najbolje s hrano. Nato vzemite naslednji odmerek ob svojem običajnem času.
- **Če to opazite po 12 urah ali več** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Truvada, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek, najbolje s hrano, ob svojem običajnem času.

Če bruhate manj kot 1 uro po zaužitju zdravila Truvada, vzemite še eno tableto. Še ene tablete vam ni treba vzeti, če ste bruhalo več kot 1 uro po zaužitju zdravila Truvada.

Ne prenehajte jemati zdravila Truvada

- **Če zdravilo Truvada jemljete za zdravljenje okužbe s HIV**, lahko prenehanje zdravljenja zmanjša učinkovitost zdravljenja okužbe s HIV, ki vam ga je predpisal zdravnik.
- **Če zdravilo Truvada jemljete za zmanjšanje tveganja za okužbo s HIV**, ne prenehajte jemati zdravila Truvada in ne izpustite nobenega odmerka. Prenehanje uporabe zdravila Truvada ali izpuščeni odmerki lahko povečajo tveganje za pridobitev okužbe s HIV.
 - **Zdravila Truvada ne prenehajte jemati, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom.**
- **Če ste okuženi s hepatitisom B**, je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Truvada, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalim obolenjem jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo, saj lahko to povzroči poslabšanje hepatitisa, kar lahko ogrozi življenje.
 - **Nemudoma obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu potem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezuje z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni resni neželeni učinki:

- **Laktacidoza** (preveč mlečne kisline v krvi) je redek, a potencialno življenjsko nevaren neželeni učinek. Laktacidoza se najpogosteje pojavi pri ženskah, še posebej, če imajo prekomerno telesno maso, in pri ljudeh z boleznijo jeter. Naslednji znaki lahko kažejo na laktacidozo:
 - globoko, hitro dihanje
 - zaspanost
 - občutek siljenja na bruhanje, bruhanje
 - bolečine v trebuhu
- **Če menite, da bi lahko imeli laktacidozo, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**
- **Znaki vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in preteklimi oportunističnimi okužbami (okužbe, do katerih pride pri ljudeh s šibkim imunskim sistemom) se lahko pojavijo vnetni znaki in simptomi preteklih okužb po začetku zdravljenja okužbe s HIV. Ti simptomi naj bi se pojavili zaradi izboljšanega imunskega odziva, ki telesu omogoča, da se bojuje proti okužbam, ki so bile lahko že prisotne brez očitnih simptomov.

- **Avtoimunske bolezni**, pri katerih imunski sistem napada zdravo telesno tkivo, se prav tako lahko pojavijo po začetku jemanja zdravil za okužbo s HIV. Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Bodite pozorni na kakršne koli simptome vnetja ali druge simptome, kot so:
 - mišična oslabeledost
 - oslabeledost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in se nato širi proti trupu
 - palpitacije, tremor ali hiperaktivnost
- Če opazite te ali kakršne koli druge simptome vnetja ali okužbe, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Možni neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska, bruhanje, občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- omotičnost, glavobol
- izpuščaji
- občutek oslabeledosti

Preiskave lahko kažejo tudi:

- zmanjšanje količine fosfata v krvi
- povišanje kreatin-kinaze

Pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina, bolečine v trebuhu
- težave s spanjem, nenavadne sanje
- prebavne motnje, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku, občutek napihnjenosti, flatulenca (napenjanje)
- izpuščaji (vključno z rdečimi pikami ali ogrci, včasih z mehurjasto in oteklo kožo), kar je lahko alergijska reakcija, srbečica, sprememba obarvanosti kože, vključujoč temne lise
- druge alergijske reakcije, kot so piskanje, otekanje ali omotičnost

Preiskave lahko kažejo tudi:

- nizko število belih krvnih teles (zmanjšanje števila belih krvnih teles lahko povzroči večjo nagnjenost k okužbam)
- povišani trigliceridi (maščobne kisline), bilirubin (žolčno barvilo) ali sladkor v krvi
- težave z jetri in trebušno slinavko

Občasni neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v trebuhu zaradi vnetja trebušne slinavke
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla
- anemija (nizko število rdečih krvnih teles)
- razpad mišičnega tkiva, bolečine v mišicah ali mišična oslabeledost, ki se lahko pojavi zaradi poškodovanja celic ledvičnih tubulov

Preiskave lahko kažejo tudi:

- zmanjšanje količine kalija v krvi
- povišan kreatinin v krvi
- spremembe urina

Redki neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- laktična acidoza (glejte *Možni resni neželeni učinki*)
- zamaščena jetra
- rumena obarvanost kože ali oči, srbečica, bolečine v trebuhu zaradi vnetja jeter
- vnetje ledvic, izločanje večjih količin urina in občutek žeje, ledvična odpoved, okvare celic ledvičnih tubulov
- mehčanje kosti (z bolečinami v kosteh, včasih tudi zlom)
- bolečine v križu zaradi ledvične okvare

Poškodovanje celic ledvičnih tubulov je lahko včasih povezano z razpadom mišičnega tkiva, mehčanjem kosti (z bolečinami v kosteh, včasih tudi zlom), bolečinami v mišicah, mišično oslabeledostjo in zmanjšanjem količine kalija ali fosfatov v krvi.

→ **Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov ali če kateri koli od neželenih učinkov postane resen, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.**

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je neznana.

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirana protiretrovirusna zdravila, kot je zdravilo Truvada, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana *osteonekroza* (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Dolgotrajno jemanje te vrste zdravil, jemanje kortikosteroidov, pitje alkohola, zelo šibek imunski sistem in prekomerna telesna masa so lahko nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni. Znaki osteonekroze so:
 - okoreli sklepi
 - bolečine v sklepih (zlasti v kolku, kolenu in rami)
 - omejena gibljivost
- **Če opazite katerega od teh simptomov, obvestite zdravnika.**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Drugi učinki pri otrocih

- Otroci, ki so dobivali emtricitabin, so imeli zelo pogosto spremembe obarvanosti kože,
 - vključno s temno obarvanimi kožnimi lisami.
 - Otroci so imeli pogosto nizko število rdečih krvničk (anemijo).
 - To lahko povzroči utrujenost ali zasoplost otroka.
- **Če opazite katerega od teh simptomov, obvestite zdravnika.**

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Truvada

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Truvada

- **Učinkovine so emtricitabin in dizoproksiltenofovirat.** Ena filmsko obložena tableta zdravila Truvada vsebuje 200 mg emtricitabina in 245 mg dizoproksiltenofovirata (kar je ekvivalentno 300 mg dizoproksiltenofovirijevega fumarata ali 136 mg tenofovira).
- **Druge sestavine zdravila so** premreženi natrijev karmelozat, triacetin (E1518), hipromeloza (E464), barvilo indigo karmin (E132), laktoza monohidrat, magnezijev stearat (E572), mikrokristalna celuloza (E460), predgelirani škrob (brez glutena) in titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila Truvada in vsebina pakiranja

Truvada filmsko obložene tablete so modre tablete kapsulne oblike z vtisnjeno besedo "GILEAD" na eni strani in številko "701" na drugi strani. Zdravilo Truvada je na voljo v plastenkah po 30 tablet. Vsaka plastenka vsebuje silikagelsko sušilno sredstvo, ki mora ostati v plastenki zaradi zaščite vaših tablet. Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle z 1 plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in 60 (2 plastenki s 30) in 90 (3 plastenke s 30) filmsko obloženimi tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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: + 30 210 8930 100

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences 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: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za emtricitabin/dizoproksiltenofovirat je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Po pregledu kumulativnih podatkov o varnosti za osteopenijo/osteoporozo odbor PRAC meni, da je treba poglavje 4.4 in poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila z emtricitabinom/dizoproksiltenofoviratom spremeniti tako, da se popravi podatke o učinkih na kosti. Ustrezno se posodobita tudi Priloga II in navodilo za uporabo.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za emtricitabin/dizoproksiltenofovirat odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.