

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Truvada 200 mg/245 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (motsvarande 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).

### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 91 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Blå kapselformade, filmdragerade tabletter med dimensionerna 19 mm x 8,5 mm, präglade på ena sidan med "GILEAD" och på andra sidan med "701".

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### *Behandling av hiv-1-infektion:*

Truvada är avsett för antiretroviral kombinationsterapi vid behandling av hiv-1-infekterade vuxna (se avsnitt 5.1).

Truvada är även avsett för behandling av hiv-1-infekterade ungdomar när NRTI-resistens eller toxicitet utesluter användande av första linjens läkemedel (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

#### *Profylax före exponering (PrEP):*

Truvada är, i kombination med säkert sex, avsett som profylax före exponering för att minska risken för sexuellt överförd hiv-1-infektion hos vuxna och ungdomar med hög risk (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Truvada bör sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

#### Dosering

*Behandling av hiv hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre som väger minst 35 kg:* En tablett en gång dagligen.

*Förebyggande av hiv hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre, som väger minst 35 kg:* En tablett en gång dagligen.

Separata beredningar av emtricitabin och tenofovirdisoproxil finns att tillgå för behandling av hiv-1-infektion om det blir nödvändigt att sätta ut eller förändra dosen av någon av Truvadans komponenter. Se produktresumén för dessa läkemedel.

Vid missad dos av Truvada inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas ska Truvada tas så snart som möjligt och det normala doseringsschemat ska sedan återupptas. Vid missad dos av Truvada med mer än 12 timmar och det snart är dags att ta nästa dos ska den missade dosen inte tas utan det vanliga doseringsschemat ska återupptas.

Om kräkning sker inom 1 timme efter intag av Truvada ska en ny tablett tas. Om kräkning sker efter mer än 1 timme efter intag av Truvada ska inte en andra dos tas.

### Särskilda populationer

*Äldre:* Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

*Nedsatt njurfunktion:* Emtricitabin och tenofovir elimineras genom renal utsöndring och exponeringen för emtricitabin och tenofovir ökar hos personer med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Vuxna med nedsatt njurfunktion:

Truvada ska endast användas till patienter med kreatininclearance (CrCl) < 80 ml/min om de potentiella fördelarna anses väga tyngre än de potentiella riskerna. Se tabell 1.

**Tabell 1: Rekommenderad dosering hos vuxna med nedsatt njurfunktion**

	<b>Behandling av hiv-1-infektion</b>	<b>Profylax före exponering</b>
Lätt nedsatt njurfunktion (CrCl 50–80 ml/min)	Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång dagligen (se avsnitt 4.4).	Begränsade data från kliniska studier stödjer dosering en gång dagligen hos personer som inte är infekterade med hiv-1 med CrCl 60–80 ml/min. Användning rekommenderas inte för personer som inte är infekterade med hiv-1 med CrCl < 60 ml/min eftersom det inte har studerats i denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).
Måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–49 ml/min)	Administrering var 48:e timme rekommenderas baserat på modellering av farmakokinetiska data för enkel dos för emtricitabin och tenofovirdisoproxil hos personer som inte är infekterade med hiv med varierande grader av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).	Rekommenderas inte för användning i denna population.
Svårt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) och hemodialyspatienter	Rekommenderas inte eftersom lämpliga dosreduceringar inte kan uppnås med kombinationstabletten.	Rekommenderas inte för användning i denna population.

### Barn med nedsatt njurfunktion:

Rekommenderas inte för användning till individer under 18 års ålder med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

*Nedsatt leverfunktion:* Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för Truvada för barn under 12 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.2).

### Administreringssätt

Oral administrering. Det är att föredra att Truvada intas tillsammans med föda.

Den filmdragerade tabletten kan lösas i ca 100 ml vatten, apelsinjuice eller druvjuice, som tas omedelbart.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning som profylax före exponering hos personer med okänd eller positiv hiv-1-status.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Patienter med hiv-1-stammar med mutationer

Truvada bör undvikas hos antiretroviralt behandlade patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen (se avsnitt 5.1).

#### Övergripande strategi för förebyggande av hiv-1-infektion

Truvada är inte alltid effektivt i förebyggandet av överföringen av hiv-1. Tiden fram till start av skyddseffekt sedan behandling med Truvada har inletts är okänd.

Truvada ska endast användas för profylax före exponering som en del av en övergripande strategi för förebyggande av hiv-1-infektion inklusive användningen av andra förebyggande åtgärder (t.ex. konsekvent och korrekt användning av kondom, kännedom om hiv-1-status och regelbunden testning för andra sexuellt överförda infektioner).

#### *Risk för resistens med ej detekterad hiv-1-infektion*

Truvada ska endast användas för att minska risken för att drabbas av hiv-1 hos personer som bekräftats vara hiv-negativa (se avsnitt 4.3). Personer ska bekräftas på nytt vara hiv-negativa med täta mellanrum (t.ex. minst var 3:e månad) med hjälp av ett test med kombinerade antigener/antikroppar, medan Truvada tas för profylax före exponering.

Truvada ensamt utgör inte en komplett regim för behandling av hiv-1 och hiv-1-resistensmutationer har uppträtt hos personer med ej detekterad hiv-1-infektion som endast tar Truvada.

Om kliniska symtom som överensstämmer med akut viral infektion föreligger och senare (< 1 månad) exponering för hiv-1 misstänks ska användningen av Truvada skjutas upp i minst en månad och hiv-1-status bekräftas på nytt innan behandling med Truvada inleds för profylax före exponering.

#### *Vikten av följsamhet*

Truvadans effekt när det gäller reduktion av risken för att drabbas av hiv-1 är starkt korrelerad med följsamheten så som det har påvisats i studier genom mätbara läkemedelsnivåer i blodet (se avsnitt 5.1). Personer som inte har infekterats med hiv-1 ska med täta mellanrum rekommenderas att strikt följa det rekommenderade dagliga doseringsschemat för Truvada.

#### Patienter med hepatit B- eller C-infektion

Hiv-1-infekterade patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar. Läkare ska konsultera aktuella riktlinjer för behandling för av hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatit B-virus (HBV) eller hepatit C-virus (HCV).

Säkerhet och effekt för Truvada har inte fastställts för profylax före exponering hos patienter med HBV- eller HCV-infektion.

Om patienten får samtidig antiviral terapi för hepatit B eller C, se produktresumén för dessa läkemedel. Se även nedan under ”*Användning med ledipasvir och sofosbuvir eller sofosbuvir och velpatasvir*”.

Tenofovirdisoproxil är indicerat för behandling av HBV och emtricitabin har visat sig vara aktivt mot HBV i farmakodynamiska studier men Truvadas säkerhet och effekt har inte specifikt fastställts hos patienter med kronisk HBV-infektion.

Utsättande av behandling med Truvada hos patienter med HBV kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med HBV som avbryter behandling med Truvada ska övervakas noggrant med både kliniska och laboriemässiga kontroller under kommande månader efter avslutad behandling. Vid behov kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandling. Hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte utsättande av behandling eftersom hepatitexacerbation efter behandling kan leda till leverdekomensation.

### Leversjukdom

Säkerhet och effekt för Truvada hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar har inte fastställts. Farmakokinetiken för tenofovir har studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och ingen dosjustering krävs. Farmakokinetiken för emtricitabin har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det är osannolikt att dosjusteringar av Truvada kan komma att krävas hos patienter med nedsatt leverfunktion med tanke på emtricitabins minimala levermetabolism och renala elimineringsväg (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hos hiv-1-infekterade patienter med tidigare nedsatt leverfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter bör övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos dessa patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

### Effekter på njurar och benvävnad hos vuxna

#### *Effekter på njurarna*

Emtricitabin och tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna genom en kombination av glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenofovirdisoproxil i klinisk praxis (se avsnitt 4.8).

#### *Kontroll av njurarna*

Innan Truvada sätts in för behandling av hiv-1-infektion eller för användning av profylax före exponering rekommenderas att kreatininclearance beräknas för alla personer.

Hos personer utan riskfaktorer för njursjukdom rekommenderas det att njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) kontrolleras efter två till fyra veckors användning, efter tre månaders användning och därefter var tredje till var sjätte månad.

Hos personer som löper risk att utveckla njursjukdom krävs tätare kontroll av njurfunktionen.

Se även nedan under ”Samtidig administrering av andra läkemedel”.

#### *Övervakning av njurarna hos hiv-1-infekterade patienter*

Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till < 50 ml/min hos patienter som får Truvada bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av koncentrationer av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Man bör överväga att avbryta behandling med Truvada hos patienter med kreatininclearance sänkt till < 50 ml/min eller serumfosfat sänkt till < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Truvada vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats. Truvadas renala säkerhetsprofil har endast

studerats i mycket begränsad utsträckning hos hiv-1-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min).

Dosintervalljusteringar rekommenderas för hiv-1-infekterade patienter med kreatininclearance 30–49 ml/min (se avsnitt 4.2). Begränsade data från kliniska studier tyder på att det förlängda dosintervallet inte är optimalt och kan leda till ökad toxicitet och möjligen inadekvat effekt. Vidare i en liten klinisk studie hade en delgrupp med patienter med kreatininclearance mellan 50 och 60 ml/min, som fick tenofoviridisoproxil i kombination med emtricitabin var 24:e timme, en 2–4 gånger högre exponering för tenofovir och försämrad njurfunktion (se avsnitt 5.2). Därför måste en noggrann bedömning av nytta och risk göras när Truvada används hos patienter med kreatininclearance < 60 ml/min och njurfunktionen ska övervakas noggrant. Dessutom bör den kliniska behandlingseffekten övervakas noggrant hos patienter som får Truvada med förlängt dosintervall. Användning av Truvada rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) och inte till patienter som behöver hemodialys eftersom lämpliga dosminskningar inte kan göras med kombinationstabletten (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### *Övervakning av njurarna vid profylax före exponering*

Truvada har inte studerats hos personer som inte har infekterats med hiv-1 med kreatininclearance < 60 ml/min och rekommenderas därför inte för användning i denna population. Om serumfosfatvärdet är < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller om kreatininclearance minskat till < 60 ml/min hos personer som får Truvada som profylax före exponering bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka, liksom mätning av koncentrationer av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Man bör överväga att avbryta användning av Truvada hos personer med kreatininclearance sänkt till < 60 ml/min eller serumfosfat sänkt till < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Man bör också överväga att avbryta behandlingen med Truvada vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

#### *Effekter på benvävnad*

Skelettanomaliteter som osteomalaci, som kan manifesteras sig som ihållande eller förvärrad skelettsmärta, och som vid sällsynta tillfällen kan bidra till frakturer, kan associeras med tenofoviridisoproxil-inducerad proximal njurtubulopati (se avsnitt 4.8).

Tenofoviridisoproxil kan också orsaka en minskning av skelettets bentäthet (BMD).

Om abnormiteter i benvävnaden misstänks eller påvisas ska lämplig rådgivning sökas.

#### *Behandling av hiv-1-infektion*

I en kontrollerad klinisk studie (GS-99-903) över 144 veckor som jämförde tenofoviridisoproxil med stavudin i kombination med lamivudin och efavirenz hos antiretroviralnaiva patienter observerades små minskningar av BMD i höften och ryggraden i båda behandlingsgrupperna. Minskningar av BMD i ryggraden och förändringar av benvävnadens biomarkörer från baslinjen var signifikant större i behandlingsgruppen med tenofoviridisoproxil efter 144 veckor. Minskningar av BMD i höften var signifikant större i denna grupp fram till 96 veckor. Det fanns dock ingen ökad risk för frakturer eller tecken på kliniskt relevanta abnormiteter i benvävnaden under de 144 veckorna i denna studie.

I andra studier (prospektiva studier och tvärstudier) förekom de mest uttalade minskningarna av BMD hos patienter som behandlats med tenofoviridisoproxil som en del av en regim som innehöll en förstärkt proteashämmare. Sammantaget med tanke på de skelettanomaliteter som associerades med tenofoviridisoproxil och begränsningarna med långtidsdata på effekten av tenofoviridisoproxil på benhälsa och frakturrisik, ska alternativa behandlingsregimer övervägas för patienter med osteoporos och hög risk för frakturer.

#### *Profylax före exponering*

I kliniska studier av personer som inte hade infekterats med hiv-1 observerades små minskningar av BMD. I en studie med 498 män var de genomsnittliga förändringarna från baslinjen fram till vecka 24 mellan -0,4 % till -1,0 % i höft, ryggrad, lårbenshals och trokanter hos män som fick Truvada-profylax dagligen (n = 247) jämfört med placebo (n = 251).

## Effekter på njurar och benvävnad i den pediatriiska populationen

Det råder ovisshet om de toxiska effekterna av tenofovirdisoproxil på njurar och benvävnad på lång sikt vid behandling av hiv-1-infektion i den pediatriiska populationen och långtidseffekterna av Truvada på njurar och benvävnad vid användning som profylax före exponering hos ungdomar som inte är infekterade (se avsnitt 5.1). Inte heller kan reversibiliteten av njurtoxiciteten efter upphörd behandling med tenofovirdisoproxil för behandling av hiv-1 eller efter upphörd användning av Truvada som profylax före exponering fastställas fullt ut.

Ett multidisciplinärt omhändertagande rekommenderas för att väga nyttan mot risken med användning av Truvada för behandling av hiv-1-infektion eller som profylax före exponering, besluta om lämpliga kontroller under behandlingen, inklusive beslut om utsättande av behandlingen, samt överväga behovet av tillskott från fall till fall.

Vid användning av Truvada som profylax före exponering bör individerna utvärderas på nytt vid varje besök för att säkerställa om de kvarstår på hög risk för hiv-1-infektion. Risken för hiv-1-infektion bör balanseras mot de potentiella effekterna på njurar och benvävnad vid långtidsanvändning av Truvada.

### *Effekter på njurarna*

Biverkningar på njurarna som överensstämmer med proximal renal tubulopati har i den kliniska studien GS-US-104-0352 rapporterats hos hiv-1-infekterade barn i åldern 2 till < 12 år (se avsnitt 4.8 och 5.1).

### *Kontroll av njurarna*

Njurfunktionen (kreatininclearance och serumfosfat) ska bedömas före påbörjad användning av Truvada för behandling av hiv-1 eller som profylax före exponering, och njurfunktionen ska kontrolleras under användning på samma sätt som för vuxna (se ovan).

### *Övervakning av njurarna*

Om serumfosfat bekräftas vara < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pediatriiska patienter som får Truvada bör njurfunktionen utvärderas på nytt inom en vecka. Detta bör innefatta koncentrationsmätningar av blodglukos, blodkalium och uringlukos (se avsnitt 4.8, proximal tubulopati). Om störningar i njurfunktionen misstänks eller detekteras bör en njurläkare konsulteras för ställningstagande till om användningen av Truvada ska avbrytas eller inte. Man bör också överväga att avbryta användning av Truvada vid fortskridande försämring av njurfunktionen när ingen annan orsak har identifierats.

### *Samtidig administrering och risk för njurtoxicitet*

Samma rekommendationer som för vuxna gäller (se Samtidig administrering av andra läkemedel nedan).

### *Nedsatt njurfunktion*

Användning av Truvada rekommenderas inte till individer under 18 års ålder med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Behandling med Truvada bör inte inledas hos pediatriiska patienter med nedsatt njurfunktion och bör sättas ut hos pediatriiska patienter som utvecklar nedsatt njurfunktion vid användning av Truvada.

### *Effekter på benvävnad*

Användning av tenofovirdisoproxil kan orsaka en minskning av BMD. Effekterna av tenofovirdisoproxilrelaterade förändringar i BMD på benvävnadens tillstånd och risken för frakturer i framtiden är ovisst (se avsnitt 5.1).

Om abnormiteter i benvävnaden detekteras eller misstänks vid användning av Truvada hos någon pediatriisk patient bör en endokrinolog och/eller njurläkare konsulteras.

## Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

## Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

## Immunreakiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

## Opportunistiska infektioner

Hiv-1-infekterade patienter som får Truvada eller någon annan antiretroviral terapi kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer av en hiv-infektion. Därför ska dessa patienter kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

## Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådats att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

## Samtidig administrering av andra läkemedel

Användning av Truvada bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotiskt läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med nefrotiska medel inte kan undvikas bör njurfunktionen övervakas varje vecka.



Fall av akut njursvikt efter insättande av hög dos eller flera icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) har rapporterats hos patienter som behandlas med tenofoviridisoproxil och som har riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om Truvada administreras samtidigt med ett NSAID bör njurfunktionen övervakas på ett adekvat sätt.

En högre risk för nedsatt njurfunktion har rapporterats hos hiv-1-infekterade patienter som får tenofoviridisoproxil i kombination med en ritonavir- eller kobicistatförstärkt proteashämmare. Noggrann övervakning av njurfunktionen krävs hos dessa patienter (se avsnitt 4.5). Hos hiv-1-infekterade patienter med renala riskfaktorer bör samtidig administrering av tenofoviridisoproxil med en förstärkt proteashämmare övervägas omsorgsfullt.

Truvada ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofovirafenamid eller andra cytidinanaloger såsom lamivudin (se avsnitt 4.5). Truvada ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

#### *Användning med ledipasvir och sofosbuvir, sofosbuvir och velpatasvir eller sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir*

Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir har visat sig öka plasmakoncentrationen av tenofovir, särskilt när läkemedlet används tillsammans med en hiv-regim som innehåller tenofoviridisoproxil och en farmakokinetisk förstärkare (ritonavir eller kobicistat).

Säkerheten med tenofoviridisoproxil när läkemedlet administreras samtidigt med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och en farmakokinetisk förstärkare har ej fastställts. Eventuella risker och den eventuella nytta som förknippas med samtidig administrering ska beaktas, särskilt hos patienter med ökad risk för nedsatt njurfunktion. Patienter som får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir samtidigt med tenofoviridisoproxil och en förstärkt, hiv-specifik proteashämmare ska övervakas med avseende på tenofoviridisoproxilrelaterade biverkningar.

#### *Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin*

Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### Trippelbehandling med nukleosider

Man har rapporterat en hög frekvens av virologisk terapivikt och även resistensutveckling, i tidiga stadier, när tenofoviridisoproxil kombinerats med lamivudin och abakavir eller med lamivudin och didanosin, givet en gång dagligen. Det finns en nära strukturell likhet mellan lamivudin och emtricitabin samt likheter i farmakokinetiken och farmakodynamiken för dessa två medel. Därför kan samma problem observeras om Truvada administreras tillsammans med en tredje nukleosid analog.

#### Äldre

Truvada har inte studerats hos personer över 65 år. Det är mer sannolikt att personer över 65 år har nedsatt njurfunktion och försiktighet bör därför iaktas vid administrering av Truvada till äldre personer.

#### Hjälpämnen

Truvada innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Eftersom Truvada innehåller emtricitabin och tenofoviridisoproxil, kan interaktioner som setts med dessa läkemedel också inträffa med Truvada. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Emtricitabins och tenofovirs farmakokinetik vid steady-state påverkades inte när emtricitabin och tenofoviridisoproxil administrerades tillsammans jämfört med när respektive läkemedel doserades ensamt.

*In vitro* och kliniska farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att potentialen för CYP450-förmedlade interaktioner mellan emtricitabin respektive tenofoviridisoproxil och andra läkemedel är låg.

### Samtidig användning rekommenderas inte

Truvada ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller emtricitabin, tenofoviridisoproxil, tenofovirafenamid eller andra cytidinaloger, såsom lamivudin (se avsnitt 4.4). Truvada ska inte ges samtidigt med adefovirdipivoxil.

*Didanosin*: Samtidig administrering av Truvada och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 2).

*Läkemedel som elimineras via njurarna*: Eftersom emtricitabin och tenofovir elimineras främst via njurarna kan samtidig administrering av Truvada och läkemedel som sätter ned njurfunktionen eller konkurrerar om aktiv tubulär sekretion (t.ex. cidofovir) höja serumkoncentrationerna av emtricitabin, tenofovir och/eller de samtidigt administrerade läkemedlen.

Användning av Truvada bör undvikas vid samtidig eller nyligen genomförd behandling med något nefrotoxiskt läkemedel. Några exempel inkluderar men är inte begränsade till aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir och interleukin-2 (se avsnitt 4.4).

### Övriga interaktioner

Interaktioner mellan Truvada eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel visas i tabell 2 nedan (ökning visas som "↑", minskning som "↓", oförändrat som "↔", två gånger dagligen som "b.i.d." och en gång dagligen som "q.d."). Om data finns tillgängligt för 90 %-igt konfidensintervall visas det inom parentes.

**Tabell 2: Interaktioner mellan Truvada eller dess enskilda komponenter och andra läkemedel**

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidens intervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>INFEKTIONSLÄKEMEDEL</b>		
<b>Antiretrovirala läkemedel</b>		
<b>Proteashämmare</b>		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 till ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50 till ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46 till ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 till ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 % (↑ 37 till ↑ 66)	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka tenofovirassocierade biverkningar, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>NRTier</b>		
Didanosin/ Tenofoviridisoproxil	Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin resulterar i att den systemiska exponeringen för didanosin ökar med 40-60 %.	Samtidig administrering av Truvada och didanosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Didanosin/Emtricitabin	Interaktionen har inte studerats.	Ökad systemisk exponering för didanosin kan öka risken för didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av pankreatit och laktacidosis, ibland dödliga, har rapporterats. Samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och didanosin i en daglig dos på 400 mg har associerats med en signifikant sänkning av antalet CD4-celler, eventuellt beroende på ökade intracellulära halter av fosforylerat (dvs. aktivt) didanosin. Vid sänkt dos på 250 mg didanosin given samtidigt med tenofoviridisoproxil har hög frekvens av virologisk terapivikt rapporterats med flera testade kombinationer för behandling av hiv-1-infektion.
Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % till ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44 till ↓ 12) C <sub>min</sub> : EB  Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 till ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↓ 96 till ↑ 108) C <sub>min</sub> : EB	Lamivudin och Truvada ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).
Efavirenz/Tenofoviridisoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 2) C <sub>min</sub> : EB  Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 till ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (↓ 6 till ↑ 22) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av efavirenz krävs.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>INFEKTIONSLÄKEMEDEL</b>		
<b>Virushämmande medel mot hepatit B-virus (HBV)</b>		
Adefovirdipivoxil/ Tenofoviridisoproxil	<p>Adefovirdipivoxil: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 till ↓ 7) C<sub>max</sub>: ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 0) C<sub>min</sub>: EB</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 till ↑ 0) C<sub>max</sub>: ↓ 1 % (↓ 7 till ↑ 6) C<sub>min</sub>: EB</p>	Adefovirdipivoxil och Truvada ska inte administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).
<b>Virushämmande medel mot hepatit C-virus (HCV)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 till ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68 % (↑ 54 till ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118 % (↑ 91 till ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 34 till ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 45 till ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 % (↑ 27 till ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47 % (↑ 37 till ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47 % (↑ 38 till ↑ 57)</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och atazanavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta njurkontroller, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 till ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37 % (↓ 48 till ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48 % (↑ 34 till ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 till ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64 % (↑ 54 till ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59 % (↑ 49 till ↑ 70)</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir och darunavir/ritonavir kan öka biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med ledipasvir/sofosbuvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen, om andra alternativ inte är tillgängliga (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidens intervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 till ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 41 till ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (↓ 43 till ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 till ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56 till ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137 till ↑ 197)</p>	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 till ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 % (↑ 74 till ↑ 110)</p>	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidens intervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 till ↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61% (↑ 51 till ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115% (↑ 105 till ↑ 126)</p>	<p>Ingen dosjustering krävs. Den ökade exponeringen för tenofovir kan förstärka biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).</p>



Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidens intervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 37 till ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 till ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 41 till ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301 % (↑ 257 till ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 20 till ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 % (↑ 15 till ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 43 till ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 31 till ↑ 48)</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och atazanavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 till ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38 % (↓ 46 till ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24 % (↓ 35 till ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 till ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 45 till ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52 % (↑ 45 till ↑ 59)</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 till ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41 % (↓ 51 till ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % (↓ 41 till ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 43 till ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % (↑ 27 till ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir och lopinavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21 % (↓ 58 till ↑ 48)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 till ↑ 45) C<sub>max</sub>: ↑ 46 % (↑ 39 till ↑ 54) C<sub>min</sub>: ↑ 70 % (↑ 61 till ↑ 79)</p>	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38 % (↑ 14 till ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 till ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 57 till ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57 % (↓ 64 till ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 till ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77 % (↑ 53 till ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121 % (↑ 100 till ↑ 143)</p>	Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och efavirenz förväntas minska plasmakoncentrationen av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir och behandlingar som innehåller efavirenz rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 till ↑ 46) C<sub>max</sub>: ↑ 44 % (↑ 33 till ↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ 84 % (↑ 76 till ↑ 92)</p>	Ingen dosjustering rekommenderas. Den ökade exponeringen för tenofovir skulle kunna förstärka biverkningar associerade med tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Njurfunktionen ska kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidens intervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C<sub>max</sub>: ↑ 72 % C<sub>min</sub>: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C<sub>max</sub>: ↑ 60 % C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C<sub>max</sub>: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 47 %</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av tenofovir på grund av samtidig administrering av tenofoviridisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxlaprevir och darunavir/ritonavir kan öka förekomsten av biverkningar relaterade till tenofoviridisoproxil, inklusive störningar i njurfunktionen. Säkerheten för tenofoviridisoproxil vid användning med sofosbuvir/velpatasvir/voxlaprevir och en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. ritonavir eller kobicistat) har inte fastställts.</p> <p>Kombinationen bör användas med försiktighet med täta kontroller av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidensintervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 % (↓ 40 till ↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 % (↓ 30 till ↑ 16)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % (↑ 8 till ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Ingen dosjustering krävs.
Ribavirin/Tenofoviridisoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 till ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 11 till ↑ 1) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av ribavirin krävs.
<b>Virushämmande medel mot herpesvirus</b>		
Famciklovir/Emtricitabin	Famciklovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 22 till ↑ 11) C <sub>min</sub> : EB  Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 20 till ↑ 1) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av famciklovir krävs.
<b>Antimykobakteriella medel</b>		
Rifampicin/Tenofoviridisoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 till ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16 % (↓ 22 till ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15 % (↓ 12 till ↓ 9)	Ingen dosjustering krävs.
<b>ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL</b>		
Norgestimat/Etinylestradiol/Tenofoviridisoproxil	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 till ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 27 till ↑ 24) C <sub>min</sub> : EB  Etinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 till ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6 % (↓ 13 till ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2 % (↓ 9 till ↑ 6)	Ingen dosjustering av norgestimat/etinylestradiol krävs.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> med 90 %-igt konfidens intervall, om tillgängligt (mekanism)	Rekommendation avseende samtidig administrering med Truvada (emtricitabin 200 mg, tenofoviridisoproxil 245 mg)
<b>IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
Takrolimus/Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin	Takrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 till ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3 % (↓ 3 till ↑ 9) C <sub>min</sub> : EB  Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 till ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 17 till ↓ 5) C <sub>min</sub> : EB  Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 till ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 till ↑ 27) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av takrolimus krävs.
<b>NARKOTISKA ANALGETIKA</b>		
Metadon/Tenofoviridisoproxil	Metadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 till ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5 % (↓ 3 till ↑ 14) C <sub>min</sub> : EB	Ingen dosjustering av metadon krävs.

EB = ej beräknat.

N/A = not applicable (ej tillämpligt).

<sup>1</sup> Data genererade från samtidig dosering med ledipasvir/sofosbuvir. Administrering med 12 timmars mellanrum gav liknande resultat.

<sup>2</sup> Den dominerande cirkulerande metaboliten av sofosbuvir.

<sup>3</sup> Studien utfördes med ytterligare voxilaprevir 100 mg för att uppnå de exponeringar för voxilaprevir som förväntas för HCV-infekterade patienter.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin och tenofoviridisoproxil. Djurstudier med emtricitabin och tenofoviridisoproxil tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av Truvada kan därför övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

### Amning

Det har visats att emtricitabin och tenofovir utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av emtricitabin och tenofovir på nyfödda/spädbarn. Truvada ska därför inte användas under amning.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

### Fertilitet

Inga humandata om effekten av Truvada finns tillgängliga. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av emtricitabin eller tenofoviridisoproxil på fertiliteten.



## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Personer som får Truvada bör dock informeras om att yrsel har rapporterats under behandling både med emtricitabin och tenofoviridisoproxil.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofil

*Hiv-1-infektion:* De oftast rapporterade biverkningar med möjligt eller troligt samband med emtricitabin och/eller tenofoviridisoproxil var illamående (12 %) och diarré (7 %) i en öppen randomiserad klinisk studie med vuxna (GS-01-934), se avsnitt 5.1. Säkerhetsprofilen för emtricitabin och tenofoviridisoproxil i denna studie överensstämde med tidigare erfarenheter av de enskilda innehållsämnen när dessa vart och ett för sig gavs med andra antiretrovirala medel.

*Profylax före exponering:* Inga nya biverkningar av Truvada identifierades i två randomiserade placebokontrollerade studier (iPrEx, Partners PrEP) där 2 830 vuxna som inte hade infekterats med hiv-1 fick Truvada en gång dagligen för profylax före exponering. Patienterna övervakades i median under 71 respektive 87 veckor. Den vanligaste biverkningen som rapporterades i Truvada-gruppen i iPrEx-studien var huvudvärk (1 %).

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone möjligt samband med behandling med innehållsämnen i Truvada från kliniska studier och erfarenheten efter introduktion på marknaden hos hiv-1-infekterade patienter redovisas i tabell 3 nedan för varje organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) eller sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabell 3: Sammanfattning i tabellform av biverkningar associerade med de enskilda innehållsämnen i Truvada baserad på kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden**

Frekvens	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxil
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>		
Vanliga:	neutropeni	
Mindre vanliga:	anemi <sup>2</sup>	
<i>Immunsystemet:</i>		
Vanliga:	allergisk reaktion	
<i>Metabolism och nutrition:</i>		
Mycket vanliga:		hypofosfatemi <sup>1</sup>
Vanliga:	hyperglykemi, hypertriglyceridemi	
Mindre vanliga:		hypokalemi <sup>1</sup>
Sällsynta:		laktacidosis
<i>Psykiska störningar:</i>		
Vanliga:	insomni, onormala drömmar	
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>		
Mycket vanliga:	huvudvärk	yrsel
Vanliga:	yrsel	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen:</i>		
Mycket vanliga:	diarré, illamående	diarré, kräkningar, illamående
Vanliga:	förhöjt amylas inklusive förhöjt pankreasamylas, förhöjt serumlipas, kräkningar, buksmärta, dyspepsi	buksmärta, uppsvälld buk, flatulens
Mindre vanliga:		pankreatit

Frekvens	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxil
<i>Lever och gallvägar:</i>		
Vanliga:	förhöjt serumaspartatamino-transferas (ASAT) och/eller förhöjt serumalaninamino-transferas (ALAT), hyperbilirubinemi	förhöjda transaminaser
Sällsynta:		lever steatos, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>		
Mycket vanliga:		hudutslag
Vanliga:	vesikulobullösa hudutslag, pustulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag, hudutslag, pruritus, urtikaria, missfärgning av huden (ökad pigmentering) <sup>2</sup>	
Mindre vanliga:	angioödem <sup>3</sup>	
Sällsynta:		angioödem
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>		
Mycket vanliga:	förhöjt kreatinkinase	
Mindre vanliga:		rabdomyolys <sup>1</sup> , muskelsvaghet <sup>1</sup>
Sällsynta:		osteomalaci (manifesterad som skelettsmärta och som i sällsynta fall bidrar till frakturer) <sup>1,3</sup> , myopati <sup>1</sup>
<i>Njurar och urinvägar:</i>		
Mindre vanliga:		förhöjt kreatinin, proteinuri, proximal renal tubulopati inklusive Fanconis syndrom
Sällsynta:		njursvikt (akut och kronisk), akut tubulär nekros, nefrit (inklusive akut interstitiell nefrit) <sup>3</sup> , nefrogen diabetes insipidus
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>		
Mycket vanliga:		asteni
Vanliga:	smärta, asteni	

<sup>1</sup> Denna biverkning kan förekomma som en följd av proximal renal tubulopati. Den anses inte ha något orsakssamband med tenofovirdisoproxil i frånvaro av detta tillstånd.

<sup>2</sup> Anemi var vanligt och missfärgning av huden (ökad pigmentering) var mycket vanligt när emtricitabin gavs till pediatrika patienter.

<sup>3</sup> Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden men observerades inte i randomiserade, kontrollerade kliniska studier med emtricitabin på vuxna eller pediatrika patienter med hiv eller i randomiserade kontrollerade kliniska studier med tenofovirdisoproxil eller programmet för utökad tillgång till tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorin bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som exponerats för emtricitabin i randomiserade kontrollerade kliniska studier (n = 1 563) eller tenofovirdisoproxil i randomiserade kontrollerade kliniska studier och programmet för utökad tillgång (n = 7 319).

### Beskrivning av valda biverkningar

**Nedsatt njurfunktion:** Eftersom Truvada kan orsaka njurskada rekommenderas övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4). Proximal renal tubulopati läker ut eller förbättras efter utsättande av tenofovirdisoproxil. Hos vissa hiv-1-infekterade patienter gick emellertid inte sänkningar av kreatininclearance tillbaka helt trots utsättande av tenofovirdisoproxil. Patienter som löper risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med renala riskfaktorer vid baslinjen, framskriden hiv-sjukdom, eller patienter som samtidigt får nefrotoxiska läkemedel) löper ökad risk för ofullständig återhämtning av njurfunktionen trots utsättande av tenofovirdisoproxil (se avsnitt 4.4).

**Laktacidosis:** Fall av laktacidosis har rapporterats med enbart tenofovirdisoproxil eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Patienter med predisponerande faktorer, t.ex. patienter med dekompenenserad leversjukdom, eller patienter som samtidigt tar ett läkemedel som är känt att framkalla laktacidosis, löper större risk att utveckla allvarlig laktacidosis, även med dödlig utgång, under behandling med tenofovirdisoproxil.

*Metabola parametrar:* Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

*Immunreaktiveringssyndrom:* Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

*Osteonekros:* Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

### Pediatrik population

Bedömningen av emtricitabinrelaterade biverkningar baseras på erfarenhet från tre pediatrika studier (n = 169) där behandlingsnaiva (n = 123) och behandlingserfarna (n = 46) hiv-infekterade pediatrika patienter i åldern 4 månader till 18 år behandlades med emtricitabin i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Utöver de biverkningar som rapporterades för vuxna, uppträdde anemi (9,5 %) och hudmissfärgning oftare i kliniska studier med pediatrika patienter än i studier med vuxna (se avsnitt 4.8, *Sammanfattning av biverkningar i tabellform*).

Bedömningen av tenofoviridisoproxilrelaterade biverkningar baseras på två randomiserade studier (studie GS-US-104-0321 och GS-US-104-0352) med 184 hiv-infekterade pediatrika patienter (i åldern 2 till < 18 år) som fick behandling med tenofoviridisoproxil (n = 93) eller placebo/aktivt jämförelsepreparat (n = 91) i kombination med andra retrovirala läkemedel under 48 veckor (se avsnitt 5.1). De biverkningar som observerades hos pediatrika patienter som fick behandling med tenofoviridisoproxil stämde överens med de som observerades i kliniska studier med tenofoviridisoproxil hos vuxna (se avsnitt 4.8, *Sammanfattning av biverkningar i tabellform* och 5.1).

Minskningar av BMD har rapporterats hos pediatrika patienter. Hos hiv-1-infekterade ungdomar (i åldern 12 till < 18 år) var de Z-poäng för BMD som observerades hos försökspersoner som fick tenofoviridisoproxil lägre än de som observerades hos försökspersoner som fick placebo. Hos hiv-1-infekterade barn (i åldern 2 till 15 år) var de Z-poäng för BMD som observerades hos försökspersoner som gick över till tenofoviridisoproxil lägre än de som observerades hos försökspersoner som stod kvar på sin behandlingsregim innehållande stavudin eller zidovudin (se avsnitt 4.4 och 5.1).

I studien GS-US-104-0352 exponerades 89 hiv-1-infekterade pediatrika patienter med en medianålder på 7 år (intervall 2 till 15 år) för tenofoviridisoproxil under en mediantid på 331 veckor. Åtta av de 89 patienterna (9,0 %) avbröt behandlingen med studieläkemedlet på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5,6 %) uppvisade provresultat som kliniskt överensstämde med proximal renal tubulopati, varav fyra avbröt behandlingen med tenofoviridisoproxil. Sju patienter hade en glomerulär filtrationshastighet (GFR) på mellan 70 och 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Bland dem fick tre patienter en kliniskt betydande nedgång i uppskattad GFR under behandlingen, vilken förbättrades när behandlingen med tenofoviridisoproxil avbröts.

### Andra särskilda populationer

*Personer med nedsatt njurfunktion:* Eftersom tenofoviridisoproxil kan orsaka njurtoxicitet rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen hos alla vuxna med nedsatt njurfunktion som får Truvada (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2). Användning av Truvada rekommenderas inte till individer under 18 års ålder med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

*Patienter med samtidig hiv- och HBV- eller HCV-infektion:* Biverkningsprofilen för emtricitabin och tenofoviridisoproxil hos ett begränsat antal hiv-infekterade patienter i studien GS-01-934 som samtidigt var infekterade med HBV (n = 13) eller HCV (n = 26) liknade den som har observerats hos

hiv-infekterade patienter utan samtidig HBV/HCV-infektion. Som väntat i denna patientpopulation inträffade dock förhöjt ASAT och ALAT oftare än i den allmänna hiv-infekterade populationen.

*Exacerbationer av hepatit efter utsättande av behandling:* Hos patienter med HBV-infektion har kliniska och laboriemässiga tecken på hepatit uppträtt efter utsättande av behandling (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste man övervaka personen vad gäller tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och tillämpa understödande standardbehandling efter behov.

Upp till 30 % av emtricitabindosen och cirka 10 % av tenofovidosen kan elimineras med hemodialys. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel mot hivinfektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR03

#### Verkningsmekanism

Emtricitabin är en nukleosidanalogue av cytidin. Tenofovidisoproxil omvandlas *in vivo* till tenofovir, som är en nukleosidmonofosfat-(nukleotid)-analogue av adenosinmonofosfat. Både emtricitabin och tenofovir har aktivitet som är specifik för humant immunbristvirus (hiv-1 och hiv-2) och hepatit B-virus.

Emtricitabin och tenofovir är fosforylerade av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat respektive tenofovidifosfat. Studier *in vitro* har visat att både emtricitabin och tenofovir kan fosforyleras helt när de kombineras i celler. Emtricitabintrifosfat och tenofovidifosfat hämmar hiv-1 omvänt transkriptions kompetitivt, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Både emtricitabintrifosfat och tenofovidifosfat är svaga hämmare av DNA-polymeraserna hos däggdjur och det förelåg inga tecken på mitokondrietoxicitet *in vitro* eller *in vivo*.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Synergistisk antiviral aktivitet observerades med kombinationen av emtricitabin och tenofovir *in vitro*. Additiva till synergistiska effekter observerades i kombinationsstudier med proteashämmare och med hämmare av hiv omvänt transkriptions (nukleosid- och icke-nukleosidanalogue).

#### Resistens

*In vitro:* Resistens har observerats *in vitro* och hos vissa hiv-1-infekterade patienter till följd av att M184V/I-mutationen utvecklas med emtricitabin eller K65R-mutationen utvecklas med tenofovir. Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-mutationen var korsresistenta mot lamivudin, men behöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin. K65R-mutationen kan även selekteras av abakavir och didanosin, och resulterar i reducerad känslighet för dessa medel samt lamivudin,

emtricitabin och tenofovir. Tenofovirdisoproxil bör undvikas hos patienter med hiv-1 som har stammar med K65R-mutationen. Dessutom har en K70E-substitution i hiv-1 omvänt transkriptas selekterats av tenofovir vilket leder till en smärre reduktion av känsligheten för abakavir, emtricitabin, lamivudin och tenofovir. Hiv-1 som uttrycker tre eller flera tymidinanalog-associerade mutationer (TAMs) som inkluderade antingen M41L eller L210W omvänd transkriptas mutation uppvisade nedsatt mottaglighet för behandlingen med tenofovirdisoproxil.

*In vivo – behandling av hiv-1:* I en öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) med patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare, utfördes genotypning på plasma-hiv-1-isolat från alla patienter med bekräftad hiv-RNA > 400 kopior/ml vecka 48, 96 eller 144 eller vid den tidpunkt då behandlingen med försöksläkemedlet utsatts i förtid. Från och med vecka 144:

- M184V/I-mutationen utvecklades i 2/19 (10,5 %) isolat analyserade från patienter i gruppen som fick emtricitabin/tenofovirdisoproxil/efavirenz och i 10/29 (34,5 %) isolat analyserade från gruppen som fick lamivudin/zidovudin/efavirenz (p-värde < 0,05, Fishers exakta test som jämförde emtricitabin-+tenofovirdisoproxil-gruppen med lamivudin/zidovudin-gruppen för alla patienter).
- Inga analyserade virus innehöll K65R- eller K70E-mutationen.
- Genotypisk resistens mot efavirenz, främst K103N-mutationen, utvecklades hos virus från 13/19 (68 %) patienter i gruppen som fick emtricitabin/tenofovirdisoproxil/efavirenz och hos virus från 21/29 (72 %) patienter i jämförelsegruppen.

*In vivo – profylax före exponering:* Plasmaprover från 2 kliniska studier av försökspersoner som inte hade infekterats med hiv-1, iPrEx och Partners PrEP, analyserades med avseende på 4 hiv-1-varianter som uttryckte aminosyrasubstitutioner (dvs. K65R, K70E, M184V och M184I) som potentiellt ger upphov till resistens mot tenofovir eller emtricitabin. I den kliniska studien iPrEx detekterades inte några hiv-1-varianter som uttryckte K65R, K70E, M184V eller M184I vid tiden för serokonvertering bland försökspersoner som blev infekterade med hiv-1 efter rekrytering till studien. Hos 3 av 10 försökspersoner som hade akut hiv-1-infektion vid rekrytering till studien detekterades M184I- och M184V-mutationer i hiv hos 2 av 2 försökspersoner i Truvada-gruppen och 1 av 8 försökspersoner i placebogruppen.

I den kliniska studien Partners PrEP detekterades inte några hiv-1-varianter som uttryckte K65R, K70E, M184V eller M184I vid tidpunkten för serokonvertering bland försökspersoner som blev infekterade med hiv-1 under studiens gång. Hos 2 av 14 försökspersoner som hade akut hiv-infektion vid rekrytering till studien detekterades K65R-mutationen i hiv hos 1 av 5 försökspersoner i gruppen med tenofovirdisoproxil 245 mg och M184V-mutationen (associerad med resistens mot emtricitabin) detekterades i hiv hos 1 av 3 försökspersoner i Truvada-gruppen.

### Kliniska uppgifter

*Behandling av hiv-1-infektion:* I en öppen, randomiserad klinisk studie (GS-01-934) fick hiv-1-infekterade vuxna patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare emtricitabin, tenofovirdisoproxil och efavirenz givet en gång om dagen (n = 255) eller en fast kombination av lamivudin och zidovudin givet två gånger om dagen och efavirenz en gång om dagen (n = 254). Patienter i emtricitabin- och tenofovirdisoproxil-gruppen gavs Truvada och efavirenz från vecka 96 till vecka 144. Vid baslinjen hade de randomiserade grupperna likartat medianvärde för plasma-hiv-1-RNA (5,02 respektive 5,00 log<sub>10</sub> kopior/ml) och CD4-tal (233 respektive 241 celler/mm<sup>3</sup>). Det primära slutgiltiga effektmåttet för denna studie var uppnående och bibehållande av bekräftade hiv-1-RNA-koncentrationer < 400 kopior/ml över 48 veckor. Sekundära effektanalyser över 144 veckor inkluderade den andel av patienterna som hade hiv-1-RNA-koncentrationer < 400 eller < 50 kopior/ml, och skillnad i CD4-talet från baslinjen.

Primära slutgiltiga data för 48 veckor visade att kombinationen emtricitabin, tenofovirdisoproxil och efavirenz hade överlägsen antiviral effekt jämfört med den fasta kombinationen lamivudin och zidovudin med efavirenz, som framgår av tabell 4. Sekundära slutgiltiga data för 144 veckor visas också i tabell 4.

**Tabell 4: Effektdata för 48 och 144 veckor från studie GS-01-934 i vilken emtricitabin, tenofoviridisoproxil och efavirenz gavs till hiv-1-infekterade patienter som inte behandlats med antiretrovirala medel tidigare**

	GS-01-934 Behandling i 48 veckor		GS-01-934 Behandling i 144 veckor	
	Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil- +efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz	Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil- +efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz
Hiv-1-RNA < 400 kopior/ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p-värde	0,002**		0,004**	
% skillnad (95 %CI)	11 % (4 % till 19 %)		13 % (4 % till 22 %)	
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml (TLOVR)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
p-värde	0,021**		0,082**	
% skillnad (95 %CI)	9 % (2 % till 17 %)		8 % (-1 % till 17 %)	
Genomsnittlig skillnad i CD4-tal från baslinje (celler/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-värde	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Skillnad (95 %CI)	32 (9 till 55)		41 (4 till 79)	

\* Patienter som fick emtricitabin, tenofoviridisoproxil och efavirenz gavs Truvada plus efavirenz från vecka 96 till 144.

\*\* P-värdet är baserat på Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifierat för CD4-talet vid baslinje

TLOVR = Time to Loss of Virological Response (tid till förlust av virologiskt svar)

a: Van Elteren-test

I en randomiserad klinisk studie (M02-418) behandlades också 190 vuxna som tidigare inte fått antiretroviral terapi en gång om dagen med emtricitabin och tenofoviridisoproxil i kombination med lopinavir/ritonavir en eller två gånger om dagen. I vecka 48 uppvisade 70 % respektive 64 % av patienterna hiv-1-RNA < 50 kopior/ml efter behandlingarna med lopinavir/ritonavir en respektive två gånger om dagen. Den genomsnittliga skillnaden i CD4-tal från baslinje var +185 celler/mm<sup>3</sup> och +196 celler/mm<sup>3</sup> efter behandlingarna med lopinavir/ritonavir en respektive två gånger om dagen.

Begränsad klinisk erfarenhet av patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion tyder på att emtricitabin eller tenofoviridisoproxil i antiretroviral kombinationsterapi för att behandla hiv-infektionen resulterar i en reduktion av HBV-DNA (3 log<sub>10</sub>-reduktion respektive 4-5 log<sub>10</sub>-reduktion) (se avsnitt 4.4).

*Profylax före exponering:* Den kliniska studien iPrEx (CO-US-104-0288) utvärderade Truvada eller placebo hos 2 499 män (eller transgenderkvinnor) som inte hade infekterats av hiv som har sex med män och som ansågs löpa stor risk för hiv-infektion. Försökspersonerna övervakades under 4 237 personår. Egenskaperna vid baslinjen sammanfattas i tabell 5.

**Tabell 5: Studiepopulation från studien CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	Placebo (n = 1 248)	Truvada (n = 1 251)
Ålder (år), medel (SD)	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Ras, N (%)</b>		
Svart/afrikansk amerikan	97 (8)	117 (9)
Vit	208 (17)	223 (18)
Blandad/övrigt	878 (70)	849 (68)
Asiatisk	65 (5)	62 (5)
<b>Spanskättad/latinoetnicitet, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Sexuella riskfaktorer vid screening</b>		
Antal partner föregående 12 veckor, medel (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI föregående 12 veckor, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI med partner hiv+ (eller okänd status) föregående 6 månader, N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Deltog i transaktionssex senaste 6 månaderna, N (%)	510 (41)	517 (41)

	<b>Placebo (n = 1 248)</b>	<b>Truvada (n = 1 251)</b>
Känd partner hiv+ senaste 6 månaderna, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syfilisseroreaktivitet, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Serumherpes simplexvirus typ 2-infektion, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Urinleukocytosteras-positiv, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = unprotected receptive anal intercourse (oskyddat mottagande analsamlag)

Förekomsten av hiv-serokonvertering, över lag och i delgruppen, där oskyddat mottagande vid analt samlag rapporterades visas i tabell 6. Effekten var starkt korrelerad med följsamhet som bedöms genom detektering av läkemedelsnivåer i plasma eller intracellulärt i en fallkontrollstudie (tabell 7).

**Tabell 6: Effekt i studien CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Placebo</b>	<b>Truvada</b>	<b>P-värde<sup>a, b</sup></b>
<b>mITT-analys</b>			
Serokonverteringar/N	83/1 217	48/1 224	0,002
Relativ riskreducering (95 % CI) <sup>b</sup>	42 % (18 %, 60 %)		
<b>URAI inom 12 veckor före screening, mITT-analys</b>			
Serokonverteringar/N	72/753	34/732	0,0349
Relativ riskreducering (95 % CI) <sup>b</sup>	52 % (28 %, 68 %)		

<sup>a</sup> P-värden enligt logranktest. P-värden för URAI avser nollhypotesen att effekt skiljde sig mellan delgruppsstrata (URAI, ej URAI).

<sup>b</sup> Relativ riskreducering beräknad för mITT baserat på incident serokonvertering, dvs. som inträffar efter baslinjen t.o.m. första besöket efter studiens avslut (cirka 1 månad efter sista dispenseringen av studieläkemedlet).

**Tabell 7: Effekt och följsamhet i studien CO-US-104-0288 (iPrEx, matchad fall-kontrollanalys)**

<b>Kohort</b>	<b>Läkemedel detekterat</b>	<b>Läkemedel ej detekterat</b>	<b>Relativ riskreducering (2-sidigt 95 % CI)<sup>a</sup></b>
Hiv-positiva försökspersoner	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
Hiv-negativa matchade kontrollförsökspersoner	63 (44 %)	81 (56 %)	—

<sup>a</sup> Relativ riskreducering beräknad på incidens (efter baslinjen) av serokonvertering från den dubbelblinda behandlingsperioden t.o.m. 8-veckorsuppföljningsperioden. Endast prover från försökspersoner som randomiserats till Truvada utvärderades med avseende på detekterbara nivåer av tenofovirdisoproxil-DP i plasma eller intracellulärt.

Den kliniska studien Partners PrEP (CO-US-104-0380) utvärderade Truvada, tenofovirdisoproxil 245 mg eller placebo hos 4 758 försökspersoner som var serodiskordanta, heterosexuella par från Kenya eller Uganda som inte hade infekterats av hiv. Försökspersonerna följdes under 7 830 personår. Egenskaperna vid baslinjen sammanfattas i tabell 8.

**Tabell 8: Studiepopulation från studien CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	<b>Placebo (n = 1 584)</b>	<b>Tenofovir-disoproxil 245 mg (n = 1 584)</b>	<b>Truvada (n = 1 579)</b>
<b>Ålder (år), median (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Kön, N (%)</b>			
Man	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Kvinna	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Nyckelegenskaper hos paren, N (%) eller median (Q1, Q3)</b>			
Gift med studiepartner	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
År samlevnad med studiepartner	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
År medveten om studiepartners hivstatus	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

Förekomsten av hiv-serokonvertering visas i tabell 9. Andelen hiv-1-serokonvertering hos män var 0,24/100 personår av exponering för Truvada och andelen hiv-1-serokonvertering hos kvinnor var 0,95/100 personår av exponering för Truvada. Effekten var starkt korrelerad med följsamhet vilket

bedömdes genom detektering av läkemedelsnivåer i plasma eller intracellulärt. Effekten var högre bland deltagare i delgrupper som fick aktiv rådgivning om följsamhet och som visas i tabell 10.

**Tabell 9: Effekt i studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	Placebo	Tenofovir-disoproxil 245 mg	Truvada
Serokonverteringar/N <sup>a</sup>	52/1 578	17/1 579	13/1 576
Förekomst per 100 personår (95 % CI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relativ riskreducering (95 % CI)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

<sup>a</sup> Relativ riskreducering beräknad för mITT-kohort baserat på incidens av (efter baslinjen) serokonvertering. Jämförelser för aktiva studiegrupper är gjorda jämfört med placebo.

**Tabell 10: Effekt och följsamhet i studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

Kvantifiering av studieläkemedel	Antal med tenofovir detekterat/Totala prover (%)		Riskuppskattning för hiv-1-skydd: Detektion jämfört med ej detektion av tenofovir	
	Fall	Kohort	Relativ riskreducering (95 % CI)	p-värde
FTC/tenofovirdisoproxil-grupp <sup>a</sup>	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Tenofovirdisoproxil-grupp <sup>a</sup>	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
Följsamhet delstudie	Följsamhet delstudiedeltagare <sup>b</sup>		Relativ riskreducering (95 % CI)	p-värde
	Placebo	Tenofovirdisoproxil 245 mg+Truvada		
Serokonverteringar/N <sup>b</sup>	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

<sup>a</sup> "Fall" = hiv-serokonverterare; "Kohort" = 100 slumpmässigt valda försökspersoner från respektive grupp med tenofovirdisoproxil 245 mg och Truvada. Endast prover från Fall och Kohort från försökspersoner randomiserade antingen till tenofovirdisoproxil 245 mg eller Truvada utvärderades med avseende på detekterbara nivåer på tenofovir i plasma.

<sup>b</sup> Delstudiedeltagare fick aktiv följsamhetsövervakning, dvs. ej anmälda hembesök och tableträkning samt rådgivning för att förbättra följsamhet med studieläkemedlet.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Truvada hos barn under 12 års ålder har ännu inte fastställts.

#### *Behandling av hiv-1-infektion i den pediatrika populationen*

Inga kliniska studier har utförts med Truvada i den pediatrika populationen med hiv-1-infektion.

Den kliniska effekten och säkerheten med Truvada har fastställts genom studier som utförts med emtricitabin och tenofovirdisoproxil där dessa läkemedel gavs separat.

#### *Studier med emtricitabin*

Hos spädbarn och barn äldre än 4 månader uppnådde eller bibehöll majoriteten av patienterna som tog emtricitabin en fullständig suppression av plasma-hiv-1-RNA under 48 veckor (89 % uppnådde  $\leq$  400 kopior/ml och 77 % uppnådde  $\leq$  50 kopior/ml).

#### *Studier med tenofovirdisoproxil*

I studien GS-US-104-0321 behandlades 87 hiv-1-infekterade behandlingserfarna patienter i åldern 12 till < 18 år med tenofovirdisoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med en optimerad bakgrundsregim i 48 veckor. På grund av begränsningarna med studien påvisades inte nyttan av behandlingen med tenofovirdisoproxil vara större än nyttan med placebo, baserat på halterna av plasma-hiv-1-RNA vecka 24. Däremot förväntas en nytta av behandlingen för ungdomar, baserat på extrapolering av data från vuxna och jämförande farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2).

Hos patienter som fick behandling med tenofovirdisoproxil eller placebo var den genomsnittliga Z-poängen för BMD i ländryggen -1,004 resp. -0,809 och den genomsnittliga Z-poängen för BMD i hela kroppen -0,866 resp. -0,584 vid baslinjen. De genomsnittliga förändringarna i Z-poäng för BMD



i ländryggen var vid vecka 48 (slutet av den dubbelblinda fasen) -0,215 och -0,165 och Z-poängen för BMD i hela kroppen var -0,254 och -0,179, för gruppen med tenofoviridisoproxil respektive gruppen med placebo. Den genomsnittliga ökade BMD var lägre i gruppen med tenofoviridisoproxil jämfört med gruppen med placebo. Vid vecka 48 uppvisade sex ungdomar i gruppen med tenofoviridisoproxil och en ungdom i gruppen med placebo en signifikant förlust av BMD i ländryggen (definierat som > 4 % förlust). Bland 28 patienter som fick 96 veckors behandling med tenofoviridisoproxil sjönk Z-poängen för BMD med -0,341 för ländryggen och -0,458 för hela kroppen.

I studien GS-US-104-0352 randomiserades 97 behandlingserfarna patienter i åldern 2 till < 12 år med stabil, virologisk suppression på behandlingsregimer innehållande stavudin eller zidovudin till att ersätta antingen stavudin eller zidovudin med tenofoviridisoproxil (n = 48) eller fortsätta med sin ursprungliga behandlingsregim (n = 49) i 48 veckor. Vid vecka 48 hade 83 % av patienterna i gruppen med tenofoviridisoproxilbehandling och 92 % av patienterna i gruppen med stavudin- eller zidovudinbehandling en hiv-1-RNA-koncentration på < 400 kopior/ml. Skillnaden i andelen patienter som bibehöll < 400 kopior/ml vid vecka 48 påverkades huvudsakligen av det högre antalet patienter som avbröt sitt deltagande i studien i gruppen med tenofoviridisoproxilbehandling. När saknade uppgifter exkluderades hade 91 % av patienterna i gruppen med tenofoviridisoproxilbehandling och 94 % av patienterna i gruppen med stavudin- eller zidovudinbehandling en hiv-1-RNA-koncentration på < 400 kopior/ml vid vecka 48.

Minskningar i BMD har rapporterats hos pediatrika patienter. Hos patienterna som fick behandling med tenofoviridisoproxil eller stavudin eller zidovudin var den genomsnittliga Z-poängen för BMD i ländryggen -1,034 resp. -0,498 och den genomsnittliga Z-poängen för BMD i hela kroppen var -0,471 resp. -0,386, vid baslinjen. De genomsnittliga förändringarna vid vecka 48 (slutet på den randomiserade fasen) för gruppen med tenofoviridisoproxil respektive gruppen med stavudin eller zidovudin, var -0,032 och -0,087 i Z-poäng för BMD i ländryggen samt -0,184 och -0,027 i Z-poäng för hela kroppen. Den genomsnittliga ökade benmassa i ländryggen vid vecka 48 i gruppen med tenofoviridisoproxilbehandling liknade den i gruppen med stavudin- eller zidovudinbehandling. Ökningen av benmassa i hela kroppen var lägre i gruppen med tenofoviridisoproxilbehandling jämfört med gruppen med stavudin- eller zidovudinbehandling. En försöksperson som behandlades med tenofoviridisoproxil men ingen försöksperson som behandlades med stavudin eller zidovudin fick en signifikant (> 4 %) förlust av BMD i ländryggen vid vecka 48. Z-poängen för BMD sjönk med -0,012 i ländryggen och med -0,338 i hela kroppen hos de 64 försökspersoner som behandlades med tenofoviridisoproxil i 96 veckor. Z-poängen för BMD var inte justerade för längd och vikt.

I studien GS-US-104-0352 avbröt 8 av 89 pediatrika patienter (9,0 %) som exponerades för tenofoviridisoproxil behandlingen med studieläkemedlet på grund av njurbiverkningar. Fem patienter (5,6 %) uppvisade provresultat som kliniskt överensstämde med proximal renal tubulopati, varav fyra avbröt behandlingen med tenofoviridisoproxil (medianexponering för tenofoviridisoproxil 331 veckor).

#### *Profylax före exponering i den pediatrika populationen*

Effekt och säkerhet för Truvada vid användning som profylax före exponering hos ungdomar som har följsamhet för daglig dosering förväntas vara liknande de som gäller för vuxna vid samma grad av följsamhet. De potentiella effekterna på njurar och benvävnad vid långtidsanvändning av Truvada som profylax före exponering hos ungdomar är ovissa (se avsnitt 4.4).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Bioekvivalens mellan en Truvada filmdragerad tablett och en emtricitabin 200 mg hård kapsel och en tenofoviridisoproxil 245 mg filmdragerad tablett fastställdes efter administrering av en engångsdos till fastande friska försökspersoner. Efter oral administrering av Truvada till friska försökspersoner absorberas emtricitabin och tenofoviridisoproxil snabbt och tenofoviridisoproxil omvandlas till tenofovir. Maximala emtricitabin- och tenofovirkoncentrationer har observerats i serum inom 0,5-3,0 timmar efter intag på fastande mage. Administrering av Truvada tillsammans med en fettrik

eller en lätt måltid fördröjde tidpunkten för maximala tenofovirkoncentrationer med cirka 45 minuter och ökade tenofovirs AUC och  $C_{\max}$  med cirka 35 % respektive 15 %, jämfört med vid administrering på fastande mage. För att optimera absorptionen av tenofovir bör Truvada helst tas tillsammans med föda.

### Distribution

Efter intravenös administrering beräknades distributionsvolymen för emtricitabin och tenofovir till cirka 1,4 l/kg respektive 800 ml/kg. Efter oral administrering av emtricitabin eller tenofovirdisoproxil distribueras emtricitabin och tenofovir i stor utsträckning till hela kroppen. Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % och oberoende av koncentrationen i ett område mellan 0,02 och 200 µg/ml. Tenofovirs proteinbindning *in vitro* var mindre än 0,7 och 7,2 % till plasma- respektive serumprotein vid en tenofovirkoncentration mellan 0,01 och 25 µg/ml.

### Metabolism

Emtricitabins metabolism är begränsad. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). *In vitro*-studier har visat att varken tenofovirdisoproxil eller tenofovir är substrat för CYP450-enzymerna. Varken emtricitabin eller tenofovir hämmade läkemedelsmetabolismen *in vitro*, förmedlad av någon av de viktigaste humana CYP450-isoformer som är involverade i läkemedelsmetabolismen. Emtricitabin hämmade inte heller uridin-5'-difosfoglukuryltransferas, det enzym som är ansvarigt för glukuronidering.

### Eliminering

Emtricitabin utsöndras huvudsakligen via njurarna och den givna dosen återfinns fullständigt i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). Tretton procent av emtricitabindosen återfanns i urinen som tre metaboliter. Systemiskt clearance av emtricitabin var i medeltal 307 ml/min. Efter oral administrering är halveringstiden för eliminationen av emtricitabin cirka 10 timmar.

Tenofovir utsöndras huvudsakligen via njurarna både via filtration och ett aktivt tubulärt transportsystem med cirka 70-80 % av dosen utsöndrad oförändrad i urinen efter intravenös administrering. Skenbart clearance var i medeltal cirka 307 ml/min. Njurclearance har uppskattats till cirka 210 ml/min, vilket är högre än den glomerulära filtrationshastigheten. Detta indikerar att aktiv tubulär sekretion är en viktig del i eliminationen av tenofovir. Efter oral administrering är halveringstiden för eliminationen av tenofovir cirka 12-18 timmar.

### Äldre

Farmakokinetiska studier med emtricitabin eller tenofovir (administrerat som tenofovirdisoproxil) har inte utförts på äldre (över 65 år).

### Kön

Farmakokinetiken av emtricitabin och tenofovir är ungefär densamma hos manliga och kvinnliga patienter.

### Etnicitet

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetik för emtricitabin har observerats med avseende på etnicitet. Farmakokinetiken för tenofovir (administrerat som tenofovirdisoproxil) har inte särskilt studerats hos olika etniska grupper.

### Pediatrisk population

Farmakokinetiska studier med Truvada har inte utförts på barn och ungdomar (under 18 år). Steady-state-farmakokinetiken för tenofovir utvärderades hos 8 hiv-1-infekterade ungdomspatienter (i åldrarna 12 till < 18 år) med kroppsvikt  $\geq 35$  kg och hos 23 hiv-1-infekterade barn i åldrarna 2 till < 12 år. Den tenofovirexponering som uppnåddes hos dessa pediatriiska patienter som fick dagliga orala doser med tenofovirdisoproxil 245 mg eller 6,5 mg/kg kroppsvikt tenofovirdisoproxil upp till en maximal dos på 245 mg liknade exponeringar som uppnåddes hos vuxna som fick doser en gång dagligen med tenofovirdisoproxil 245 mg. Inga farmakokinetiska studier har utförts med tenofovirdisoproxil hos barn under 2 år. Farmakokinetiken av emtricitabin hos spädbarn, barn och ungdomar (från 4 månader upp till 18 år) liknade i allmänhet den som observerats hos vuxna.

Farmakokinetiken hos emtricitabin och tenofovir (administrerade som tenofovirdisoproxil) förväntas vara liknande för hiv-1-infekterade och icke-infekterade ungdomar, baserat på liknande exponeringar av emtricitabin och tenofovir hos hiv-1-infekterade ungdomar och vuxna, och liknande exponeringar av emtricitabin och tenofovir hos hiv-1-infekterade och icke-infekterade vuxna.

### Nedsatt njurfunktion

Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för emtricitabin och tenofovir efter samtidig administrering av de separata beredningarna eller som Truvada hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiska parametrar bestämdes huvudsakligen efter administrering av engångsdoser emtricitabin 200 mg eller tenofovirdisoproxil 245 mg till icke-hiv-infekterade försökspersoner med olika grader av nedsatt njurfunktion. Graden av nedsatt njurfunktion definierades enligt kreatininclearance (CrCl) vid studiestart (normal njurfunktion när CrCl > 80 ml/min; lätt nedsatt njurfunktion med CrCl = 50-79 ml/min; måttligt nedsatt njurfunktion med CrCl = 30-49 ml/min och svårt nedsatt njurfunktion med CrCl = 10-29 ml/min).

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för emtricitabin (% CV) från 12 (25 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$  till 20 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$ , 25 (23 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$  respektive 34 (6 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$  hos försökspersoner med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion. Jämfört med patienter med normal njurfunktion ökade den genomsnittliga exponeringen för tenofovir (% CV) från 2 185 (12 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$  till 3 064 (30 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$ , 6 009 (42 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$  respektive 15 985 (45 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$  hos försökspersoner med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion.

Hos hiv-1-infekterade patienter med måttligt nedsatt njurfunktion förväntas det ökade dosintervallet för Truvada resultera i högre maximala plasmakoncentrationer och lägre  $C_{\min}$ -nivåer än hos patienter med normal njurfunktion. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Hos försökspersoner med terminal njurinsufficiens (*End Stage Renal Disease, ESRD*) i behov av hemodialys ökade läkemedelsexponeringarna mellan dialysbehandlingarna avsevärt under 72 timmar till 53 (19 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$  för emtricitabin och under 48 timmar till 42 857 (29 %)  $\text{ng}\cdot\text{timme/ml}$  för tenofovir.

En liten klinisk studie utfördes för att utvärdera säkerheten, den antivirala aktiviteten och farmakokinetiken för tenofovirdisoproxil i kombination med emtricitabin hos hivinfekterade patienter med nedsatt njurfunktion. En delgrupp med patienter med kreatininclearance mellan 50 och 60 ml/min vid studiestart, som fick en dos om dagen, hade 2-4 gånger så hög exponering för tenofovir och försämrad njurfunktion.

Farmakokinetiken för emtricitabin och tenofovir (administrerade som tenofovirdisoproxil) hos pediatriiska patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats. Det finns inga uppgifter tillgängliga för att ge dosrekommendationer (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Nedsatt leverfunktion

Truvadas farmakokinetik har inte studerats hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion.

Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos icke-HBV-infekterade individer med olika grader av leverinsufficiens. I allmänhet liknade emtricitabins farmakokinetik hos HBV-infekterade individer den hos friska och hos hiv-infekterade individer.

En engångsdos av 245 mg tenofovirdisoproxil har givits till icke-hiv-infekterade försökspersoner med olika grader av nedsatt leverfunktion, definierad enligt Child-Pugh-Turcotte-skalan (CPT). Tenofovirs farmakokinetik ändrades inte väsentligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket tyder på att ingen dosjustering krävs hos dessa patienter. Medelvärdet (% CV) för tenofovirs  $C_{max}$  och  $AUC_{0-\infty}$  var 223 (34,8 %) ng/ml respektive 2 050 (50,8 %) ng•timme/ml hos patienter med normal leverfunktion, jämfört med 289 (46,0 %) ng/ml respektive 2 310 (43,5 %) ng•timme/ml hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och 305 (24,8 %) ng/ml respektive 2 740 (44,0 %) ng•timme/ml hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

*Emtricitabin:* Gångse studier avseende emtricitabins säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

*Tenofovirdisoproxil:* Gångse studier avseende tenofovirdisoproxilens säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Effekter sågs i studier avseende allmäntoxicitet hos råttor, hundar och apor vid exponeringar större än eller lika stora som klinisk exponering, inkluderar toxisk påverkan på njurar och skelett och en sänkning av fosfathalten i serum. Dessa effekter bedöms vara möjliga vid klinisk användning. Toxisk påverkan på skelettet diagnostiserades som osteomalaci (apor) och minskad BMD (råttor och hundar). Toxisk påverkan på skelettet hos unga vuxna råttor och hundar uppträdde vid exponeringar  $\geq 5$ -gånge exponeringen hos pediatrika eller vuxna patienter; toxisk påverkan på skelettet uppträdde hos juvenila infekterade apor vid mycket höga exponeringar efter subkutan administrering ( $\geq 40$ -gånge exponeringen hos patienter). Fynden i studier på råttor och apa visade att det fanns en substansrelaterad minskning i tarmabsorption av fosfat med potentiell sekundär reduktion av BMD.

Gentoxicitetsstudier visade positiva resultat i muslymfomanalysen *in vitro*, tvetydiga resultat i en av de stammar som användes i Ames test och svagt positiva resultat i en UDS-test (*unscheduled DNA synthesis test*) på primära hepatocyter från råttor. Det var emellertid negativt i ett mikrokärntest på musbenmärg *in vivo*.

Orala karcinogenicitetsstudier på råttor och mus visade endast en låg förekomst av duodenala tumörer vid en extremt hög dos i mus. Dessa tumörer torde inte vara relevanta för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxil reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i en peri- och postnatal toxicitetsstudie vid maternellt toxiska doser.

*Kombinationen av emtricitabin och tenofovirdisoproxil:* Studier med en kombination av dessa två komponenter visade ingen exacerbation av toxikologiska effekter, i gentoxicitets- eller allmäntoxicitetsstudier på minst en månad, jämfört med studier med de enskilda komponenterna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Kroskarmellosnatrium (E468)

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat (E572)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Pregelatiniserad stärkelse (glutenfri)

#### *Filmdragering:*

Glyceroltriacetat (E1518)

Hypromellos (E464)

Indigokarmin (E132)

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning av polypropen, innehållande 30 filmdragerade tabletter och torkmedel (kiselgel).

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartonger som innehåller 60 (2 burkar med 30) och 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/04/305/001

EU/1/04/305/002

EU/1/04/305/003

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21 februari 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 20 januari 2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska underrätta Europeiska kommissionen om marknadsföringsplanerna för detta läkemedel som godkänts genom detta beslut.

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och i eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimerande åtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att alla läkare som förväntas förskriva /använda Truvada till vuxna och ungdomar för PrEP får ett utbildningspaket för läkare som innehåller produktresumén och relevant upplysningsbroschyr enligt nedanstående beskrivning:

- Broschyr med upplysningar om PrEP för förskrivare med titeln ”Viktig säkerhetsinformation för förskrivare om Truvada, avsett för profylax före exponering (PrEP)”
- PrEP-checklista för förskrivare



- Broschyr med upplysningar för riskindivider med titeln ”Viktig information om Truvada för att minska risken för infektion med humant immunbristvirus (hiv-infektion)”
- Påminnelsekort om PrEP

**Broschyr med upplysningar om PrEP för förskrivare:**

- Påminnelse om den viktigaste säkerhetsinformationen avseende användningen av Truvada för PrEP hos vuxna och ungdomar
- Påminnelse om vilka faktorer som kan bidra till att identifiera individer med hög risk för att smittas med hiv-1
- Påminnelse om risken för odiagnostiserade individer med hiv-infektion att utveckla resistens mot läkemedel mot hiv-1
- Tillhandahåller säkerhetsinformation om följsamhet, hiv-tester, njur-, benvävnads- och HBV-status

**PrEP-checklista för förskrivare:**

- Påminnelser om utvärdering/rådgivning vid det inledande besöket och uppföljningen.

**Broschyr med upplysningar för riskindivider:**

- Påminnelser om vad individerna måste veta innan och under tiden de tar Truvada för att minska risken för att få en hiv-infektion
- Påminnelse om vikten av att strikt följa den rekommenderade doseringsregimen
- Tillhandahåller information om hur Truvada ska tas
- Tillhandahåller information om möjliga biverkningar
- Tillhandahåller information om hur Truvada ska förvaras.

**Påminnelsekort om PrEP för riskindivider (tillhandahålls av läkaren):**

- Påminnelser om att följa doseringsschemat
- Påminnelse om att närvara vid inplanerade besök på kliniken.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**MÄRKNING PÅ KARTONGEN OCH BURKEN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Truvada 200 mg/245 mg filmdragerade tabletter  
emtricitabin/tenofoviridisoproxil

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofoviridisoproxil (motsvarande 300 mg tenofoviridisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat, se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter.  
60 (2 burkar med 30) filmdragerade tabletter.  
90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/04/305/001 30 filmdragerade tabletter  
EU/1/04/305/003 60 (2 x 30) filmdragerade tabletter  
EU/1/04/305/002 90 (3 x 30) filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Truvada [Bara på yttre förpackningen]

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Bara på yttre förpackningen]

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}

[Bara på yttre förpackningen]

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Truvada 200 mg/245 mg filmdragerade tabletter emtricitabin/tenofoviridisoproxil

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Truvada är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Truvada
3. Hur du tar Truvada
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Truvada ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Truvada är och vad det används för

**Truvada innehåller två aktiva substanser, emtricitabin och tenofoviridisoproxil.** Båda dessa aktiva substanser är *antiretrovirala* läkemedel som används för att behandla hiv-infektion. Emtricitabin är en *omvänd transkriptashämmare av nukleosidtyp* och tenofovir är en *omvänd transkriptashämmare av nukleotidtyp*. Båda kallas emellertid allmänt NRTIer och verkar genom att påverka den normala funktionen hos ett enzym (omvänt transkriptas) som viruset behöver för sin reproduktion (förökning).

- **Truvada är en behandling mot humant immunbristvirus 1-infektion (hiv-1) hos vuxna**
- **Läkemedlet används även för behandling av hiv hos ungdomar i åldern 12 år till under 18 år som väger minst 35 kg** och som redan har behandlats med andra hiv-mediciner som inte längre är effektiva eller som har orsakat biverkningar.
  - Truvada ska alltid tas i kombination med andra läkemedel mot hiv.
  - Truvada kan användas i stället för separat administrering av emtricitabin och tenofoviridisoproxil i samma doser.

**Detta läkemedel botar inte hiv-infektion.** Medan du tar Truvada kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

- **Truvada används också för att minska risken för att infekteras med hiv-1 hos vuxna och ungdomar 12 år och upp till mindre än 18 år som väger minst 35 kg, när det tas dagligen tillsammans med säkert sex:**  
Se avsnitt 2 för en lista över försiktighetsåtgärder som kan vidtas mot hiv-infektion.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Truvada

**Ta inte Truvada för behandling mot hiv eller för att minska risken för att smittas med hiv om du är allergisk** mot emtricitabin, tenofovir, tenofoviridisoproxil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

→ **Om detta gäller dig, ska du informera din läkare omedelbart.**

## **Innan du tar Truvada för att minska risken för att få hiv:**

Truvada kan endast hjälpa till att minska risken för att du får hiv **innan** du smittas.

- **För att minska risken för att få hiv måste du vara hiv-negativ innan du börjar med Truvada.** Du måste bli testad för att säkerställa att du inte redan har en hiv-infektion. Ta inte Truvada för att minska din infektionsrisk om det inte har bekräftats att du är hiv-negativ. Personer med hiv måste ta Truvada i kombination med andra läkemedel.
- **Många hiv-tester kan missa en infektion som nyligen inträffat.** Om du får en influensaliknande sjukdom kan det betyda att du nyligen har infekterats med hiv. Dessa kan vara tecken på hiv-infektion:
  - trötthet
  - feber
  - led- eller muskelvärk
  - huvudvärk
  - kräkning eller diarré
  - hudutslag
  - nattsvettning
  - förstörade lymfkörtlar i halsen eller ljumsken.**→ Berätta för läkaren om eventuella influensaliknande symtom** – antingen under månaden innan behandling inleds med Truvada eller när som helst medan du tar Truvada.

## **Varningar och försiktighet**

### **Medan du tar Truvada för att minska risken för att få hiv:**

- Ta Truvada varje dag **för att minska risken, inte bara när du tror att du har utsatts för risk för att få hiv-infektion.** Missa inte några doser med Truvada eller sluta att ta det. Missar du doser kan risken för att du drabbas av hiv-infektion öka.
- Låt dig testas regelbundet för hiv.
- Om du tror att du har infekterats med hiv, berätta omedelbart för din läkare. Läkaren kan vilja utföra flera tester för att säkerställa att du fortfarande är hiv-negativ.
- **Att bara ta Truvada förhindrar eventuellt inte att du får hiv.**
  - Utöva alltid säkert sex. Använd kondom för att minska kontakten med sädesvätska, vaginalvätskor eller blod.
  - Dela inte personliga artiklar där det kan finnas blod eller kroppsvätskor, t.ex. tandborstar och rakblad.
  - Dela inte eller återanvänd inte nålar eller annan injicerings- eller läkemedelsutrustning.
  - Låt dig testas för andra sexuellt överförda infektioner som syfilis och gonorré. Dessa infektioner gör det lättare för dig att infekteras med hiv.

Fråga din läkare om du har fler frågor om hur du förhindrar att du får hiv eller överför hiv till andra personer.



## Medan du tar Truvada för behandling mot hiv eller för att minska risken för att få hiv:

- **Truvada kan påverka dina njurar.** Innan och under behandlingen kan din läkare ordinera några blodprov för att mäta njurarnas funktion. Informera din läkare om du tidigare har haft njursjukdomar eller om prover har visat att du har njurproblem. Truvada ska inte ges till ungdomar med befintliga njurproblem. Om du har njurproblem kan läkaren komma att råda dig att sluta ta Truvada eller, om du redan har hiv, att ta tablettorna mindre ofta. Truvada rekommenderas inte om du har svår njursjukdom eller om du får dialys.

**Skelettproblem** (som manifesterar sig som ihållande eller förvärrad skelettvärk och som ibland leder till frakturer) kan också förekomma på grund av skada på njurtubuliceller (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*). Tala om för din läkare om du har skelettvärk eller frakturer.

Tenofovirdisoproxil kan också orsaka förlust av benmassa. Den mest uttalade benförlusten sågs i kliniska studier när patienter behandlades för hiv med tenofovirdisoproxil i kombination med en förstärkt proteashämmare.

Sammantaget är effekterna av tenofovirdisoproxil på långvarigbenhälsa och framtida frakturrisik hos vuxna och barn ovissa.

Tala om för din läkare om du lider av benskörhet. Patienter med benskörhet löper högre risk för frakturer.

- **Informera din läkare om du sedan tidigare har eller har haft en leversjukdom, inklusive hepatit.** Hiv-patienter med leversjukdom (inklusive kronisk hepatit B eller C) som behandlas med antiretrovirala medel löper ökad risk för svåra och eventuellt dödliga leverkomplikationer. Om du har hepatit B eller C kommer din läkare att omsorgsfullt välja den bästa behandlingen för dig.
- **Ta reda på din hepatit B-virusstatus (HBV-status)** innan du börjar med Truvada. Om du har HBV föreligger en allvarlig risk för leverproblem när du slutar ta Truvada, vare sig du har hiv också eller inte. Det är viktigt att inte sluta ta Truvada utan att tala med läkaren, se avsnitt 3, *”Sluta inte att ta Truvada”*.
- **Tala med din läkare om du är över 65 år.** Truvada har inte studerats hos patienter över 65 års ålder.
- **Tala med din läkare om du har laktosintolerans** (se *”Truvada innehåller laktos”* senare i detta avsnitt).

## Barn och ungdomar

Truvada ska inte användas hos barn under 12 år.

## Andra läkemedel och Truvada

**Ta inte Truvada** om du redan tar andra läkemedel som innehåller komponenterna i Truvada, emtricitabin och tenofovirdisoproxil, eller andra antivirala läkemedel som innehåller tenofoviralafenamid, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

**Att ta Truvada med andra läkemedel som kan skada njurarna:** det är särskilt viktigt att tala om för din läkare om du tar några sådana läkemedel, inklusive

- aminoglykosider (mot bakteriell infektion)
- amfotericin B (mot svampinfektion)
- foskarnet (mot virusinfektion)
- ganciklovir (mot virusinfektion)

- pentamidin (mot infektioner)
- vankomycin (mot bakteriell infektion)
- interleukin-2 (för behandling av cancer)
- cidofovir (mot virusinfektion)
- icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat, för att lindra skelett- eller muskelsmärta)

Om du tar andra antivirala läkemedel, så kallade proteashämmare, för behandling mot hiv kan din läkare komma att ordinera blodprover för att noggrant övervaka din njurfunktion.

**Det är också viktigt att du talar om för din läkare** om du tar ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir för att behandla hepatit C-infektion.

**Att ta Truvada med andra läkemedel som innehåller didanosin (för behandling mot hiv-infektion):** Om du tar Truvada tillsammans med andra antivirala läkemedel som innehåller didanosin, kan blodnivåerna av didanosin öka och CD4-celldatalet sjunka. Sällsynta fall av bukspottkörtelinflammation och laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet), i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid samtidig behandling med läkemedel innehållande tenofoviridisoproxil och didanosin. Din läkare kommer noggrant att överväga om du kan behandlas med en kombination av tenofovir och didanosin.

→ **Tala om för läkare** om du tar något av dessa läkemedel. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Truvada med mat och dryck**

- När det är möjligt bör Truvada tas tillsammans med föda.

### **Graviditet och amning**

**Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.**

Om du har tagit Truvada under din graviditet, kan läkaren begära att barnet regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn vars mamma tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

- **Amma inte under behandling med Truvada.** Detta på grund av att de aktiva substanserna i detta läkemedel utsöndras i människans bröstmjölks.
- Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.
- Om du ammar eller funderar på att amma ska du diskutera detta med din läkare så **snart som möjligt**.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Truvada kan orsaka yrsel. **Kör inte bil** och använd inte verktyg eller maskiner om du känner att du blir yr när du tar Truvada.

### **Truvada innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## Truvada innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### 3. Hur du tar Truvada

- **Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.** Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### Rekommenderad dos av Truvada för behandling mot hiv är:

- **Vuxna:** en tablett dagligen, om möjligt tillsammans med föda.
- **Ungdomar i åldern 12 till under 18 år som väger minst 35 kg:** en tablett dagligen, om möjligt tillsammans med föda.

#### Rekommenderad dos av Truvada för att minska risken för att få hiv är:

- **Vuxna:** en tablett dagligen, om möjligt tillsammans med föda.
- **Ungdomar 12 år och upp till mindre än 18 år som väger minst 35 kg:** en tablett dagligen, om möjligt tillsammans med föda.

Om du har svårigheter att svälja kan du krossa tablettens spets med spetsen av en sked. Blanda sedan pulvret med cirka 100 ml (ett halvt glas) vatten, apelsinjuice eller druvjuice och drick omedelbart.

- **Ta alltid den dos som läkaren har ordinerat** för att garantera att läkemedlet är effektivt och för att minska utvecklingen av resistens mot behandlingen. Ändra inte dosen såvida inte läkaren säger åt dig att göra det.
- **Om du behandlas för hiv-infektion** kommer din läkare att skriva ut Truvada tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Läs bipacksedlarna för dessa läkemedel för att få vägledning om hur de ska tas.
- **Om du tar Truvada för att minska risken för att få hiv,** ta Truvada varje dag, inte bara när du tror att du har utsatts för risken att infekteras med hiv.

Fråga din läkare om du har några frågor om hur du ska förhindra att få hiv eller överföra hiv till andra personer.

#### Om du har tagit för stor mängd av Truvada

Om du av misstag tar mer än den ordinerade dosen av Truvada ska du kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Spara burken så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

#### Om du missar en dos

Det är viktigt att du inte missar någon dos med Truvada.

- **Om du märker det inom 12 timmar** från den tid då du brukar ta Truvada, ta tablettens spets, helst tillsammans med föda, så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- **Om du märker det 12 timmar eller mer efter** den tid då du brukar ta Truvada, ignorera den missade dosen. Vänta och ta nästa dos, helst tillsammans med föda, vid den vanliga tiden.

**Om du kräks inom mindre än 1 timme efter en dos Truvada**, ta en ny tablett. Du behöver inte ta en ny tablett om du kräks efter mer än 1 timme efter det att du tagit Truvada.

#### **Sluta inte att ta Truvada**

- **Om du tar Truvada för behandling av hiv-infektion**, om du slutar ta tabletterna kan effekten av den anti-hiv-behandling läkaren har rekommenderat minskas.
- **Om du tar Truvada för att minska risken för att få hiv**, sluta inte ta Truvada eller missa några doser. Om du slutar använda Truvada, eller missar doser, kan risken för att du får hiv-infektion öka.
  - **Sluta inte att ta Truvada utan att först kontakta din läkare.**
- **Om du har kronisk hepatit B** är det särskilt viktigt att du inte avslutar Truvada-behandlingen utan att först prata med din läkare. Du kan behöva lämna blodprover i flera månader efter avslutad behandling. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller cirros, rekommenderas inte att behandlingen avslutas eftersom detta kan leda till att hepatiten försämras, vilket kan bli livshotande.
  - **Informera din läkare omedelbart** om varje nytt och oväntat symtom som uppträder efter avslutad behandling, särskilt symtom som du vanligtvis förknippar med din hepatit B-infektion.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### **Eventuella allvarliga biverkningar:**

- **Laktacidosis** (överskott av mjölksyra i blodet) är en sällsynt men potentiellt livshotande biverkning. Laktacidosis inträffar oftare hos kvinnor, särskilt om de är överviktiga, och hos personer med leversjukdom. Följande kan vara tecken på laktacidosis:
  - djup, snabb andning
  - dåsighet
  - illamående, kräkningar
  - buksmärta
  - **Om du tror att du kan ha laktacidosis, uppsök omedelbart läkarvård.**
- **Eventuella tecken på inflammation eller infektion.** Hos en del patienter med avancerad hiv-infektion (AIDS) och tidigare opportunistiska infektioner (infektioner som inträffar hos personer med ett svagt immunsystem) kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa snart efter det att behandling mot hiv påbörjas. Man tror att dessa symtom beror på en förbättring av kroppens immunförsvar och möjliggör för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan några synbara symtom.
- **Autoimmuna rubbningar**, när immunsystemet angriper frisk kroppsvävnad, kan också inträffa efter det att du har börjat ta mediciner för behandling av hiv-infektion. Autoimmuna rubbningar kan inträffa många månader efter det att behandlingen har inletts. Var uppmärksam på eventuella symtom på infektion eller andra symtom som:

- muskelsvaghet
- svaghet som börjar i händerna och fötterna och rör sig uppåt mot bålen
- hjärtklappningar, darrningar eller hyperaktivitet.

→ **Om du märker dessa eller några symtom på inflammation eller infektion, uppsök omedelbart läkarvård.**

### Eventuella biverkningar:

#### Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos minst 1 av 10 patienter):

- diarré, kräkningar, illamående
- yrsel, huvudvärk
- hudutslag
- svaghetskänsla

Prover kan också visa:

- sänkning av fosfathalten i blodet
- förhöjt kreatininas

#### Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 10 av 100 patienter):

- smärta, buksmärta
- sömnsvårigheter, onormala drömmar
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider, känsla av uppsvälldhet, gasbildning
- hudutslag (inklusive röda prickar eller hudfläckar ibland med blåsbildning och svullnad av huden) som kan vara allergiska reaktioner, klåda, missfärgning av huden inklusive mörka fläckar på huden
- andra allergiska reaktioner, som väsande/pipande andning, svullnad eller berusningskänsla

Prover kan också visa:

- lågt antal vita blodkroppar (en sänkning av antalet vita blodkroppar kan innebära att du är mer benägen att få infektion)
- förhöjda halter av triglycerider (fettsyror) i blodet, ökad mängd gallpigment i blodet eller förhöjt blodsocker
- lever- och bukspottkörtelbesvär

#### Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter)

- smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i bukspottkörteln
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals
- anemi (lågt antal röda blodkroppar)
- muskelnedbrytning, muskelsmärta eller muskelsvaghet som kan förekomma på grund av skada på njurtubuliceller

Prover kan också visa:

- sänkta kaliumhalter i blodet
- förhöjd kreatininhalt i blodet
- förändringar i urinen

#### Sällsynta biverkningar

(kan förekomma hos 1 av 1 000 patienter):

- laktacidosis (se Eventuella allvarliga biverkningar)
- fettlever

- gul hy eller gula ögon, klåda, eller smärta i buken (magen) orsakad av inflammation i levern
- njurinflammation, kissar mycket och känner dig törstig, njursvikt, skada på njurtubuliceller.
- nedsatt benhårdhet (som orsakar skelettsmärta och ibland leder till frakturer)
- ryggsmärta orsakad av njurbesvär

Skada på njurtubuliceller kan vara förenad med nedbrytning av muskler, nedsatt benhårdhet (som orsakar skelettsmärta och ibland leder till frakturer), muskelsmärta, muskelsvaghet och sänkta kalium- eller fosfathalter i blodet.

→ **Om du märker någon av ovan nämnda biverkningar eller om någon biverkning blir allvarlig** ska du tala med din läkare eller apotekspersonal.

Frekvensen för följande biverkningar är inte känd.

- **Skelettproblem.** Vissa patienter som tar antiretrovirala kombinationsläkemedel som Truvada kan utveckla en bensjukdom som kallas *osteonekros* (benvävnadsdöd som orsakas av förlorad blodtillförsel till benvävnaden). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla denna sjukdom är användning av denna typ av läkemedel under lång tid, användning av kortikosteroider, användning av alkohol, mycket svagt immunsystem och övervikt. Tecken på osteonekros är:
  - ledstelhet
  - ledvärk och -smärta (särskilt i höftleden, knäleden och axelleden)
  - svårighet att röra sig.

→ **Informera läkaren om du märker några av dessa symtom.**

Under behandlingen mot hiv kan viktökning och en ökning av blodfett- och blodglukoshalten förekomma. Detta hänger delvis ihop med en förbättrad hälsa och livsstil och vad blodfetterna beträffar, ibland med själva hiv-läkemedlen. Din läkare kommer att ta prover med avseende på detta.

### Övriga biverkningar hos barn

- Barn som har getts emtricitabin har mycket ofta drabbats av missfärgning av huden inklusive
  - mörka fläckar på huden
- Barn drabbats ofta av för lågt antal röda blodkroppar (anemi).
  - Detta kan leda till att barnet blir trött eller får andnöd.

→ **Informera din läkare om du märker några av dessa symptom.**

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Truvada ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter {EXP}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- **De aktiva substanserna är emtricitabin och tenofovirdisoproxil.** En Truvada filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och 245 mg tenofovirdisoproxil (motsvarande 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).
- **Övriga innehållsämnen är** kroskarmellosnatrium (E468), glyceroltriacetat (E1518), hypromellos (E464), indigokarmin (E132), laktosmonohydrat, magnesiumstearat (E572), mikrokristallin cellulosa (E460), pregelatiniserad stärkelse (glutenfri) och titandioxid (E171).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Truvada filmdragerade tabletter är blå, kapselformade tabletter. På ena sidan är de präglade med ordet "GILEAD" och på andra sidan med talet "701". Truvada tillhandahålls i burkar som innehåller 30 tabletter. Varje burk innehåller torkmedel (kiselgel) som måste finnas i burken för att skydda tabletterna. Torkmedlet (kiselgel) finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och 60 (2 burkar med 30) och 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.