

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Truvada 200 mg/245 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (ami 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátnak vagy 136 mg tenofovinnak felel meg) filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyag

91 mg laktóz (monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kék, kapszula alakú, 19 mm × 8,5 mm méretű filmtabletta, melynek egyik oldalán a „GILEAD”, a másik oldalán a „701” felirat szerepel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### *A HIV-1-fertőzés kezelése:*

A Truvada HIV-1-fertőzött felnőttek kezelésére javallott, antiretrovirális kombinált terápia részeként alkalmazva (lásd 5.1 pont).

A Truvada olyan HIV-1-fertőzött serdülőknél is javallott, akiknél az NRTI-rezisztencia vagy -toxicitás kizárja az első vonalba tartozó szerek alkalmazását (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

#### *Preexpozíciós profilaxis (PrEP):*

A Truvada biztonságos szexszel kombinálva preexpozíciós profilaxisra javasolt a nemi úton szerzett HIV-1-fertőzés kockázatának csökkentése céljából nagy kockázatnak kitett felnőtteknél és serdülőknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Truvada-t a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdeni.

#### Adagolás

*HIV kezelése felnőtteknél és 12 éves és idősebb, legalább 35 kg testsúlyú serdülőknél:* naponta egyszer egy tablettá.

*HIV megelőzése felnőtteknél és 12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél:* Naponta egyszer egy tablettá.

Arra az esetre, ha a Truvada egyik összetevőjének elhagyása vagy annak adagjának módosítása válik szükségessé, a HIV-1-fertőzés kezelésére rendelkezésre állnak olyan készítmények, amelyek az emtricitabint illetve a tenofovir-dizoproxilt külön-külön tartalmazzák. Kérjük kövesse az említett gyógyszerek alkalmazási előírását.

Ha a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül kimarad a Truvada egyik adagja, a Truvada-t a lehető leghamarabb be kell venni, és folytatni kell a szokásos adagolást. Ha több mint 12 óra telt el a Truvada adag kihagyása óta, és már majdnem elérkezett a következő adag bevételének ideje, akkor nem kell bevenni a kihagyott adagot, hanem folytatni kell a szokásos adagolást.

Ha a Truvada bevételét követő 1 órán belül hányás jelentkezik, be kell venni egy másik tablettát. Ha a Truvada bevétele után több mint 1 órával jelentkezik hányás, akkor nem szükséges második adagot bevenni.

### Speciális populációk

*Idősek:* Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

*Vesekárosodás:* Az emtricitabin és a tenofovir a vesén keresztül választódik ki, és a veseműködési zavarban szenvedő személyeknél megnő az emtricitabin- és tenofovir-expozíció (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### Vesekárosodásban szenvedő felnőttek:

A Truvada-t csak olyan személyeknél szabad alkalmazni, akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) < 80 ml/min, ha a lehetséges előnyök feltehetően meghaladják a lehetséges kockázatokat. Lásd 1. táblázat.

#### **1. táblázat: Adagolási javaslatok vesekárosodásban szenvedő felnőtteknél**

	<b>A HIV-1-fertőzés kezelése</b>	<b>Preexpoziációs profilaxis</b>
Enyhe vesekárosodás (CrCl 50-80 ml/min)	Klinikai vizsgálatok korlátozott adatai a napi egyszeri adagolást támasztják alá (lásd 4.4 pont).	Klinikai vizsgálatok korlátozott adatai a napi egyszeri adagolást támasztják alá nem HIV-1-fertőzött személyeknél, akiknél a CrCl 60-80 ml/min. Az alkalmazás nem javasolt nem HIV-1-fertőzött olyan személyeknél, akiknél a CrCl < 60ml/min, mivel annak alkalmazását ennél a populációnál nem vizsgálták (lásd 4.4 és 5.2 pont).
Középsúlyos vesekárosodás (CrCl 30-49 ml/min)	48 óránkénti alkalmazás javasolt az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil egydózisos farmakokinetikai adatainak modellezése alapján a nem HIV-fertőzött, különböző súlyosságú vesekárosodásban szenvedő személyeknél (lásd 4.4 pont).	Az alkalmazás ennél a populációnál nem javasolt.
Súlyos vesekárosodás (CrCl < 30 ml/min) és hemodializált betegek	Nem javasolt, mivel a kombinált tablettával a megfelelő dóziscsökkentés nem érhető el.	Az alkalmazás ennél a populációnál nem javasolt.

#### Vesekárosodásban szenvedő gyermekek:

Vesekárosodásban szenvedő, 18 évesnél fiatalabb személyeknél nem javasolt az alkalmazás (lásd 4.4 pont).

*Májkárosodás:* Májkárosodásban szenvedő betegeknek dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők:*

A Truvada biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont).

## Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A Truvada-t lehetőleg étkezés közben kell bevenni.

A filmtabletta körülbelül 100 ml vízben, narancslében vagy szőlőlében elkeverhető, majd azonnal bevehető.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az alkalmazás nem ismert vagy pozitív HIV-1-státuszú személyek preexpozíciós profilaxisára.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Mutációt hordozó HIV-1-fertőzésben szenvedő betegek

A Truvada alkalmazása kerülendő olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegeknél, akiknél K65R-mutációt hordozó HIV-1 jelent meg (lásd 5.1 pont).

#### A HIV-1-fertőzés megelőzését célzó, átfogó stratégia

A Truvada nem mindig hatékony a HIV-1-vírussal való fertőződés megelőzésében. Nem ismert, hogy a Truvada-kezelés megkezdése után mennyi idővel jelenik meg a védőhatás.

A Truvada kizárólag preexpozíciós profilaxisra alkalmazható a HIV-1-fertőzés megelőzését célzó, általános stratégia részeként, ide értve a HIV-1-fertőzés megelőzésének más módszereit is (pl. következetes és helyes óvszerhasználat, a HIV-1-státusz ismerete, más, nemi úton terjedő fertőzések rendszeres szűrővizsgálata).

#### *Rezisztencia kockázata fel nem ismert HIV-1-fertőzés esetén:*

A Truvada kizárólag a HIV-1-vírussal való fertőződés kockázatának csökkentésére alkalmazható bizonyítottan HIV-negatív személyeknél (lásd 4.3 pont). A személyeknek egy kombinált antigén/antitest teszttel gyakori időközönként (pl. legalább 3 havonta) ismételtén igazolniuk kell HIV-negatív státuszukat, amíg preexpozíciós profilaxisként Truvada-t szednek.

A Truvada önmagában nem alkalmazható a HIV-1-fertőzés teljes kezelési sémájaként, és a fel nem ismert HIV-1-fertőzésben szenvedőknél, akik csak Truvada-t szedtek, HIV-1 rezisztencia-mutációk jelentek meg.

Ha akut vírusfertőzésnek megfelelő klinikai tünetek észlelhetők, és friss (< 1 hónap) HIV-1-expozíció gyanúja merül fel, a Truvada alkalmazását legalább egy hónapra el kell halasztani, és ismét igazolni kell a HIV-1-státuszt, mielőtt preexpozíciós profilaxisként megkezdik a Truvada alkalmazását.

#### *Az adherencia fontossága:*

A HIV-1-vírussal való fertőződés kockázatának csökkentése tekintetében a Truvada hatásossága erősen korrelál az adherenciával, ahogy azt a vérben mérhető gyógyszer szintekkel igazolták (lásd 5.1 pont). A HIV-1-fertőzésben nem szenvedő személyeket gyakran kell tanáccsal ellátni arra vonatkozóan, hogy szigorúan tartsák be a Truvada javasolt napi adagolását.

#### Hepatitis B- vagy C-vírus-fertőzésben szenvedő betegek

Azokat az egyidejű HIV-1 és krónikus hepatitis B- vagy C-vírus-fertőzésben szenvedő betegeket, akik antiretrovirális kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetetik a súlyos, esetenként végzetes kimenetelű hepatikus mellékhatások. A hepatitis B-vírussal (HBV) vagy hepatitis C-vírussal (HCV) és HIV-vel

egyaránt fertőzött betegek HIV-fertőzésének kezelésekor az orvos kövesse a HIV kezelésére vonatkozó, aktuális irányelveket.

A preexpozíciós profilaxisra alkalmazott Truvada biztonságosságát és hatásosságát HBV- vagy HCV-fertőzött betegeknél nem vizsgálták.

Egyidejű hepatitis B és C elleni antivirális kezelés alkalmazása esetén kérjük, olvassa el az adott gyógyszerek Alkalmazási előírásait. Lásd még a *Ledispavir és szofoszbuvir vagy szofoszbuvir és velpataszvir együttes alkalmazása* című részt alább.

A tenofovir-dizoproxil javasolt a HBV kezelésére, és az emtricitabin farmakodinámiás vizsgálatokban hatásosnak bizonyult a HBV ellen, de kifejezetten a Truvada biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél.

A Truvada-kezelés befejezése a HBV-vel fertőzött betegek hepatitisének súlyos, akut exacerbációjával járhat. A HBV-vel fertőzött betegek állapotát a Truvada-kezelés befejezése után több hónapon át szorosan figyelemmel kell kísérni klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével. Ha szükséges, indokolt a hepatitis B kezelés újrakezdése. Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegeknél nem javasolt a kezelés megszakítása, mivel a hepatitis kezelést követő exacerbációja hepaticus decompensációhoz vezethet.

### Májbetegség

A Truvada biztonságosságát és hatásosságát jelentős májműködési zavarban szenvedő betegeknél nem igazolták. A tenofovir farmakokinetikáját vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél és dózismódosítás nem szükséges. Az emtricitabin farmakokinetikáját nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel az emtricitabin metabolizmusa a májban minimális, és elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a májkárosodásban szenvedő betegeknél valószínűleg nincs szükség a Truvada dózisének módosítására (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A HIV-1-fertőzött és már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési zavarok a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy, CART*) ideje alatt, ezért állapotukat a szokásos gyakorlat szerint figyelemmel kell kísérni. Ha az ilyen betegeknél a májbetegség súlyosbodása igazolódik, a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő.

### Renalis és csontokra gyakorolt hatások felnőtteknél

#### *Renalis hatások*

Az emtricitabin és tenofovir glomeruláris filtráció és aktív tubuláris szekréció révén elsősorban a veséken keresztül választódik ki. A tenofovir-dizoproxil klinikai alkalmazása során veseelégtelenségről, vesekárosodásról, emelkedett kreatininszintről, hypophosphataemiáról és proximalis tubulopathiáról (beleértve a Fanconi-szindrómát is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

#### *Renalis monitorozás*

A HIV-1-fertőzés kezelésekként vagy preexpozíciós profilaxisként adott Truvada-kezelés megkezdése előtt minden személynél javasolt a kreatinin-clearance kiszámítása.

A vesebetegségek szempontjából nem veszélyeztetett személyeknél a veseműködés (kreatinin-clearance és szérum foszfátszint) monitorozása kettő-négy hét kezelés után, három hónap kezelés után, majd három-hathavonta javasolt.

Vesebetegségek szempontjából veszélyeztetett személyeknél a veseműködés gyakoribb ellenőrzése szükséges.

Lásd még a *Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazása* című részt alább.

### *Renalis kezelés HIV-1-fertőzött betegeknél*

Ha a Truvada-val kezelt beteg szérum foszfátszintje < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatininclearance < 50 ml/min, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vér káliumszintjének, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximalis tubulopathia). Olyan betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance értéke < 50 ml/min-re, vagy a szérum foszfátszintje < 1,0 mg/dl-re (0,32 mmol/l) csökken, a Truvada-kezelés megszakítása megfontolandó. A Truvada-kezelés megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

A Truvada renális biztonságosságának tekintetében csak nagyon korlátozott mértékű vizsgálatokat végeztek HIV-1-fertőzésben szenvedő, csökkent veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance < 80 ml/min). A dózisintervallum módosítása ajánlott olyan HIV-1-fertőzött betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance értéke 30 és 49 ml/min között van (lásd 4.2 pont). A klinikai vizsgálatok korlátozott adatai arra utalnak, hogy az elnyújtott dózisintervallum nem optimális, fokozott toxicitást, és esetleg nem megfelelő választ eredményezhet. Emellett egy kisebb klinikai vizsgálatban, a betegeknél abban az alcsoportjában, ahol a kreatinin-clearance 50 és 60 ml/min között volt, és akik emtricitabinnel kombinációban 24 óránként tenofovir-dizoproxil kaptak, 2-4-szeresére növekedett a tenofovir-expozíció, és romlott a vesefunkció (lásd 5.2 pont). Ezért azoknál a Truvada-val kezelt betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance < 60 ml/min, az előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni, és a veseműködést szorosan ellenőrizni kell. Emellett a kezelésre adott klinikai választ szorosan ellenőrizni kell azoknál a betegeknél, akik a Truvada-t elnyújtott dózisintervallumban kapják. A Truvada alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/min) szenvedő és hemodialízisre szoruló betegek esetén, mert a megfelelő dóziscsökkentés a kombinált tablettával nem valósítható meg (lásd 4.2 és 5.2 pont).

### *Renalis kezelés preexpozíciós profilaxis esetén*

A Truvada-t nem vizsgálták nem HIV-1-fertőzött, < 60 ml/min kreatinin-clearance-ű személyeknél, ezért ennél a populációnál a Truvada alkalmazása nem javasolt. Ha a preexpozíciós profilaxisra Truvada-t kapó személy szérum foszfátszintje < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), vagy ha a kreatinin-clearance 60 ml/min-nél alacsonyabb értékre csökken, egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vérkáliumszint, valamint a vizeletcukorszint vizsgálatát (lásd 4.8 pont, proximalis tubulopathia). Olyan személyeknél, akiknél a kreatinin-clearance < 60 ml/min-re, vagy a szérum foszfátszintje < 1,0 mg/dl-re (0,32 mmol/l) csökken, a Truvada alkalmazásának megszakítása megfontolandó. A Truvada alkalmazásának megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

### *Csontra gyakorolt hatások*

A csontrendellenességek, mint az osteomalacia, amely tartós vagy romló csontfájdalomként jelenhet meg, és amelyek néha csonttöréshez vezetnek, a vese tenofovir-dizoproxil által kiváltott proximalis tubulopathiájával hozhatók összefüggésbe (lásd 4.8 pont).

Amennyiben csontrendellenesség gyanúja merül fel, vagy azt kimutatják, megfelelő szakorvoshoz kell fordulni.

### *HIV-1-fertőzés kezelése*

A csontsűrűség (bone mineral density, BMD) csökkenését figyelték meg a tenofovir-dizoproxil-kezelés mellett, randomizált, kontrollós, legfeljebb 144 hétig tartó klinikai vizsgálatokban, HIV- vagy HBV-fertőzött betegeknél. A BMD csökkenése általában javult a kezelés abbahagyását követően.

Más (prospektív és keresztmetszeti) vizsgálatokban a csontsűrűség legkifejezettebb csökkenését a megerősített hatású proteáz-inhibitorot tartalmazó kezelés részeként tenofovir-dizoproxilal kezelt betegeknél tapasztalták. Összességében, tekintettel a tenofovir-dizoproxilhoz társuló csontrendellenességekre és a tenofovir-dizoproxilnak a csont állapotára és a törési kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó hosszú távú adatok korlátozottságára, osteoporosisban szenvedő betegeknél, illetve akiknek az anamnézisében csonttörés szerepel, megfontolandó más kezelések alkalmazása.

### *Preexpozíciós profilaxis*

Nem HIV-1-fertőzött személyek klinikai vizsgálataiban a csontsűrűség enyhe csökkenését észlelték. Egy 498 férfi bevonásával végzett vizsgálatban a csontsűrűség kiindulási értékének változása a 24. hétre - 0,4% és - 1,0% között volt a csípő, a gerinc, a femurnyak és a trochanter vizsgálatával a naponta Truvada profilaxisban részesült férfiaknál (n = 247), a placebo csoporttal (n = 251) összehasonlítva.

### Vesére és csontra gyakorolt hatások gyermekgyógyászati populációban

A tenofovir-dizoproxil hosszú távú renalis és csontokra gyakorolt hatásaira vonatkozóan vannak bizonytalan tényezők a HIV-1-fertőzés kezelése során a gyermekgyógyászati populációban, és a Truvada hosszú távú renalis és csontokra gyakorolt hatásaira vonatkozóan, amikor a készítményt preexpozíciós profilaxisra alkalmazzák nem fertőzött serdülőknél (lásd 5.1 pont). Továbbá nem lehet teljes bizonyossággal kijelenteni, hogy a nephrotoxicitás reverzibilis, miután a HIV-1 kezelésére alkalmazott tenofovir- dizoproxilt leállítják, illetve a preexpozíciós profilaxisra alkalmazott Truvada-t leállítják.

A HIV-1-fertőzés kezelésére, illetve preexpozíciós profilaxisra alkalmazott Truvada-kezelés előny-kockázat profiljának meghatározásához, a kezelés alatti megfelelő monitorozással kapcsolatos döntéshez (beleértve a kezelés leállításával kapcsolatos döntést is), valamint a kiegészítés megfontolásához multidiszciplináris, esetenkénti megközelítés javasolt.

Amikor a Truvada-t preexpozíciós profilaxisra alkalmazzák, a személyeket minden viziten újra ki kell értékelni abból a szempontból, hogy továbbra is HIV-1-fertőzés nagy kockázatának vannak-e kitéve. A HIV-1-fertőzés kockázatát a Truvada hosszú távú alkalmazásából eredő vese- és csonthatások lehetőségét figyelembe véve kell mérlegelni.

### *Renalis hatások*

A GS-US-104-0352 klinikai vizsgálatban a proximális renalis tubulopathiának megfelelő, vesével kapcsolatos mellékhatásokról számoltak be a HIV-1-fertőzött, gyermekgyógyászati (2 – < 12 éves) betegeknél (lásd 4.8 és 5.1 pont).

### *Renalis monitorozás*

A felnőtt betegeknél (fent) említett módon a HIV-1 kezelésére, illetve preexpozíciós profilaxisra alkalmazott Truvada elkezdése előtt és az alkalmazás során egyaránt értékelni kell a veseműködést (kreatinin-clearance és szérum foszfátszint).

### *Renalis kezelés*

Ha Truvada-val kezelt gyermekgyógyászati beteg szérum foszfátszintje igazoltan < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), egy héten belül meg kell ismételni a vesefunkció-vizsgálatot, beleértve a vércukorszint, a vér káliumszint és a vizeletcukorszint mérését is (lásd 4.8 pont, proximális renalis tubulopathia). Ha kóros veseműködésre van gyanú, vagy azt detektálnak, konzultálni kell egy nefrológussal a Truvada alkalmazásának megszakításáról. A Truvada alkalmazásának megszakítása a vesefunkció progresszív hanyatlása esetén is megfontolandó, amennyiben egyéb ok nem állapítható meg.

### *Együttes alkalmazás, és a nephrotoxicitás kockázata*

A felnőttekre vonatkozó ajánlások érvényesek (lásd a „Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazása” c. részt alább).

### *Vesekárosodás*

A Truvada alkalmazása vesekárosodásban szenvedő, 18 évesnél fiatalabb személyeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont). A Truvada-kezelés nem kezdhető meg vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, illetve a kezelést meg kell szakítani azoknál a gyermekgyógyászati betegeknél, akiknél a Truvada alkalmazása során vesekárosodás lép fel.

### Csontokra gyakorolt hatások

A tenofovir-dizoproxil alkalmazása a BMD csökkenését okozhatja. A tenofovir-dizoproxil-kezeléssel kapcsolatos BMD-változások a csontok hosszú távú egészségi állapotára és a későbbi csonttörési kockázatra gyakorolt hatásai bizonytalanok (lásd 5.1 pont).

Amennyiben egy gyermeknél vagy serdülőnél csontrendellenességeket észlelnek vagy azok gyanúja merül fel a Truvada alkalmazása közben, endokrinológushoz és/vagy nefrológushoz kell fordulni.

### Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség megfékezésével és az életmóddal. A lipidekre vonatkozóan egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatását illetően, míg a testtömeg-növekedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

### Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozid analóg-expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

### Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladáshoz vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitisz) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

### Opportunista fertőzések

HIV-1-fertőzött és Truvada-kezelésben vagy más antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél továbbra is kialakulhatnak opportunistá fertőzések vagy a HIV-fertőzés más szövődményei, ezért a betegeket a HIV-hez társuló betegségek kezelésében gyakorlott orvosnak szoros orvosi megfigyelés alatt kell tartania.

### Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú



CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

#### Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazása

Kerülendő a Truvada nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt, vagy közvetlenül ezek után történő alkalmazása (lásd 4.5 pont). Ha a nephrotoxicus hatóanyaggal való egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a vesefunkciót hetente ellenőrizni kell.

Tenofovir-dizoproxilal kezelt és veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, HIV-1-fertőzött betegeknél akut veseelégtelenség eseteiről számoltak be nagy dózisu vagy többféle nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID) alkalmazásának megkezdése után. A vesefunkciót megfelelően ellenőrizni kell, amennyiben a Truvada-t NSAID-dal együtt alkalmazzák.

A tenofovir-dizoproxil ritonavirrel vagy kobicisztáttal, mint farmakokinetikai hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorral kombinációban kapó, HIV-1-fertőzött betegeknél vesekárosodás magasabb kockázatáról számoltak be. Ezeknél a betegeknél a vesefunkció szoros ellenőrzése szükséges (lásd 4.5 pont). A veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, HIV-1-fertőzött betegeknél a tenofovir-dizoproxil farmakokinetikai hatásfokozóval kiegészített proteáz inhibitorral együtt történő alkalmazását gondosan értékelni kell.

A Truvada-t nem szabad együtt adni más, emtricitabint, tenofovir-dizoproxil, tenofovir-alafenamidet vagy egyéb citidin analógokat, például lamivudint tartalmazó gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont). A Truvada-t nem szabad együtt adni adefovir-dipivoxillal.

#### *Ledipasvir és szofoszbuvir, szofoszbuvir és velpataszvir vagy szofoszbuvir, velpataszvir és voxilaprevir együttes alkalmazása*

A tenofovir-dizoproxil és ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir egyidejű alkalmazásánál kimutatták a tenofovir plazmakoncentrációjának növekedését, különösen olyankor, amikor tenofovir-dizoproxil és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozót (ritonavirt vagy kobicisztátot) tartalmazó HIV-kezeléssel alkalmazták egyidejűleg.

A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták. Figyelembe kell venni az egyidejű alkalmazásához társuló kockázatokat és előnyöket, különösen a veseműködési zavar szempontjából fokozott kockázatú betegek esetében. A ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kezelést és egyidejűleg tenofovir-dizoproxil, valamint egy megerősített hatású HIV-proteáz-inhibitorral kapó betegeknél monitorozni kell a tenofovir-dizoproxilal összefüggő mellékhatásokat.

#### *Tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása*

A tenofovir-dizoproxil és a didanozin együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

#### Hármas nukleozid terápia

Korai stádiumban jelentkező, nagyarányú virológiai hatástalanságról és rezisztencia kialakulásáról számoltak be HIV-1-fertőzött betegeknél, amikor a tenofovir-dizoproxil lamivudinnal és abakavirral, illetve lamivudinnal és didanozinnal kombinálva adták, naponta egyszer. A lamivudin és az emtricitabin nagy szerkezeti hasonlóságot, valamint farmakokinetikai és farmakodinamias hasonlóságot mutat. Éppen ezért ugyanaz a probléma jelentkezhet, ha a Truvada-t egy harmadik nukleozid analóggal együtt alkalmazzák.

## Idősek

A Truvada-t 65 év feletti személyeknél nem vizsgálták. 65 év feletti személyeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő csökkent veseműködés, ezért az idősebb embereknél a Truvada alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

## Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Truvada laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükózgalaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Mivel a Truvada emtricitabint és tenofovir-dizoproxil tartalmaz, az ezeknél az egyes összetevőknél megfigyelt bármilyen interakció a Truvada mellett is előfordulhat. Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az együtt alkalmazott emtricitabin és tenofovir egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikája nem változott meg ahhoz képest, amikor a két gyógyszert külön-külön adagolták.

Farmakokinetikai kölcsönhatásokat vizsgáló *in vitro* és klinikai vizsgálatok szerint kicsi a valószínűsége, hogy az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil, illetve más gyógyszerek között a CYP450 által mediált gyógyszerkölsönhatások alakuljanak ki.

## Egyidejű alkalmazás nem javasolt

A Truvada-t nem szabad együtt adni más, olyan gyógyszerekkel, amelyek emtricitabint, tenofovir-dizoproxil, tenofovir-alafenamidet vagy más citidin-analógokat, például lamivudint (lásd 4.4 pont) tartalmaznak. A Truvada-t nem szabad együtt adni adefovir-dipivoxillal.

*Didanozin:* A Truvada és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 2. táblázat).

*Vesén keresztül kiválasztott gyógyszerek:* Mivel az emtricitabin és a tenofovir elsősorban a veséken keresztül ürül a szervezetből, a Truvada együttes adása a veseműködést csökkentő vagy az aktív tubuláris szekrécióért versengő gyógyszerekkel (pl. cidofovir), az emtricitabin, a tenofovir és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerek szérumkoncentrációjának emelkedését okozhatja.

Kerülendő a Truvada nephrotoxicus gyógyszerekkel együtt vagy közvetlenül ezek után való alkalmazása. Egyebek között ide tartoznak az aminoglikozidok, az amfotericin B, a foszkarnet, a ganciklovir, a pentamidin, a vankomicin, a cidofovir vagy az interleukin-2 (lásd 4.4 pont).

## Egyéb interakciók

A Truvada vagy annak egyes összetevője/összetevői, illetve egyéb gyógyszerek között fellépő interakciók az alábbi, 2. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi; a napi kétszeri adagot „b.i.d.” és a napi egyszeri adagot „q.d.” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90%-os konfidencia-intervallum zárójelben került feltüntetésre.

**2. táblázat: A Truvada vagy annak egyes összetevője/összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciók**

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> , és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<b>FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK</b>		
<b>Antiretrovirális készítmények</b>		
<b>Proteáz inhibitorok</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 – ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 – ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 – ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirrel összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (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%	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirrel összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir-dizoproxil (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 – ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 – ↑ 66)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovirrel összefüggésbe hozható nemkívánatos események, többek közt vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<b>NRTI-k</b>		
Didanozin/Tenofovir-dizoproxil	Tenofovir-dizoproxil és didanozin együttes alkalmazása a szisztémás didanozin-expozíció 40-60%-os emelkedéséhez vezet.	A Truvada és a didanozin együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Didanozin/Emtricitabin	Az interakciót nem vizsgálták.	A szisztémás didanozin-expozíció emelkedése növelheti a didanozinnal kapcsolatos mellékhatásokat. Ritkán pancreatitist és tejsavas acidózist jelentettek, amely néha végzetes kimenetelű volt. A tenofovir-dizoproxil és napi 400 mg-os dózisu didanozin együttes adása a CD4 sejtszám jelentős csökkenésével társult, valószínűleg a foszforilált (vagyis aktív) didanozin szintjének emelkedését okozó intracelluláris interakció következtében. Csökkentett dózisu (250 mg) didanozin és a tenofovir-dizoproxil terápia együttes alkalmazása során nagy arányban jelentették a virológiai válasz elmaradását a HIV-1-fertőzés kezelésében alkalmazott számos bevált kombináció esetében.
Lamivudin/tenofovir-dizoproxil	Lamivudin: AUC: ↓ 3% (↓ 8% – ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 – ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 – ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 – ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudin és Truvada nem adható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).
Efavirenz/tenofovir-dizoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 – ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 – ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 – ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 – ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Az efavirenz dózisának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<b>FERTŐZÉS-ELLENES SZEREK</b>		
<b>Hepatitis B-vírus (HBV) elleni antivirális gyógyszerek</b>		
Adefovir-dipivoxil/tenofovir-dizoproxil	<p>Adefovir-dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 – ↓ 7) C<sub>max</sub>: ↓ 7% (↓ 13 – ↓ 0) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 – ↑ 0) C<sub>max</sub>: ↓ 1% (↓ 7 – ↑ 6) C<sub>min</sub>: NC</p>	Adefovir-dipivoxil és Truvada nem adható egyidejűleg (lásd 4.4 pont).
<b>Hepatitis C-vírus (HCV) elleni antivirális szerek</b>		
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 – ↑ 121) C<sub>max</sub>: ↑ 68% (↑ 54 – ↑ 84) C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 – ↑ 150)</p> <p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 – ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 – ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 – ↑ 64)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 – ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 – ↑ 57)</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és atazanavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, $C_{max}$ és $C_{min}$ változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 – ↓ 18) <math>C_{max}</math>: ↓ 37% (↓ 48 – ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 48% (↑ 34 – ↑ 63)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 – ↑ 59) <math>C_{max}</math>: ↑ 64% (↑ 54 – ↑ 74) <math>C_{min}</math>: ↑ 59% (↑ 49 – ↑ 70)</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni, ha alternatív kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 – ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 – ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 – ↑ 24)</p> <p>Szofoszbuvir: 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 – ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 – ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 – ↑ 197)</p>	<p>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxilal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Szofoszbuvir: 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 – ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 – ↑ 110)</p>	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).



Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, $C_{max}$ és $C_{min}$ változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Szofoszbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 – ↑ 71) <math>C_{max}</math>: ↑ 61% (↑ 51 – ↑ 72) <math>C_{min}</math>: ↑ 115% (↑ 105 – ↑ 126)</p>	<p>Dózismódosítás nem szükséges. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, $C_{max}$ és $C_{min}$ változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 42% (↑ 37 – ↑ 49)</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 – ↑ 164) <math>C_{max}</math>: ↑ 55% (↑ 41 – ↑ 71) <math>C_{min}</math>: ↑ 301% (↑ 257 – ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 39% (↑ 20 – ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 29% (↑ 15 – ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 55% (↑ 43 – ↑ 68) <math>C_{min}</math>: ↑ 39% (↑ 31 – ↑ 48)</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, ledipasvir/szofoszbuvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát ledipasvir/szofoszbuvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 – ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38% (↓ 46 – ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (↓ 35 – ↓ 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 – ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (↑ 45 – ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52% (↑ 45 – ↑ 59)</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 – ↓ 22) C <sub>max</sub> : ↓ 41% (↓ 51 – ↓ 29)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpataszvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 30% (↓ 41 – ↓ 17) C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 43 – ↑ 85)  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: 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> : ↑ 42% (↑ 27 – ↑ 57) C <sub>min</sub> : ↔	A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir és lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.  A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Szofoszbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpataszvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 21% (↓ 58 t– ↑ 48)  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 – ↑ 45) C <sub>max</sub> : ↑ 46% (↑ 39 – ↑ 54) C <sub>min</sub> : ↑ 70% (↑ 61 – ↑ 79)	Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 – ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 – ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 – ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 – ↓ 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 – ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 – ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 – ↑ 143)</p>	<p>A szofoszbuvir/velpataszvir és efavirenz együttes alkalmazása várhatóan csökkenti a velpataszvir plazmakoncentrációját. A szofoszbuvir/velpataszvir és efavirenz tartalmazó kezelési séma együttes alkalmazása nem ajánlott.</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, $C_{max}$ és $C_{min}$ változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 – ↑ 46) <math>C_{max}</math>: ↑ 44% (↑ 33 – ↑ 55) <math>C_{min}</math>: ↑ 84% (↑ 76 – ↑ 92)</p>	<p>Dózismódosítás nem javasolt. A megnövekedett tenofovir-expozíció elősegítheti a tenofovir-dizoproxillal összefüggésbe hozható mellékhatások, többek közt a vesebetegségek kialakulását. A veseműködést gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, $C_{max}$ , és $C_{min}$ változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<p>Szofoszbuvir/Velpataszvir/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/Tenofovir-dizoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 30% <math>C_{min}</math>: nem áll rendelkezésre</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: nem áll rendelkezésre</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% <math>C_{max}</math>: ↑ 72% <math>C_{min}</math>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% <math>C_{max}</math>: ↑ 60% <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% <math>C_{max}</math>: ↑ 48% <math>C_{min}</math>: ↑ 47%</p>	<p>A tenofovir-dizoproxil, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása miatt megnövekedett tenofovir-plazmakoncentráció fokozhatja a tenofovir-dizoproxil mellékhatásait, köztük a veseproblémákat. A tenofovir-dizoproxil biztonságosságát szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir és valamilyen farmakokinetikai hatásfokozó (pl. ritonavir vagy kobicisztát) egyidejű alkalmazása mellett nem igazolták.</p> <p>A kombinációt óvatosan, a vesefunkció gyakori monitorozása mellett szabad csak alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>



Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
Szofoszbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-dizoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 – ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 – ↑ 16)</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: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 – ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	Nem szükséges a dózis módosítása.
Ribavirin/tenofovir-dizoproxil	<p>Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 – ↑ 32) C<sub>max</sub>: ↓ 5% (↓ 11 – ↑ 1) C<sub>min</sub>: NC</p>	A ribavirin dózisének módosítása nem szükséges.
<b>Herpes vírus elleni antivirális gyógyszerek</b>		
Famciklovir/emtricitabin	<p>Famciklovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 – ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 7% (↓ 22 – ↑ 11) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↓ 7% (↓ 13 – ↓ 1) C<sub>max</sub>: ↓ 11% (↓ 20 – ↑ 1) C<sub>min</sub>: NC</p>	A famciklovir dózisének módosítása nem szükséges.
<b>Mycobacterium elleni gyógyszerek</b>		
Rifampicin/tenofovir-dizoproxil	<p>Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 – ↓ 8) C<sub>max</sub>: ↓ 16% (↓ 22 – ↓ 10) C<sub>min</sub>: ↓ 15% (↓ 12 – ↓ 9)</p>	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>		
Norgesztimát/etinil-ösztadiol/tenofovir-dizoproxil	<p>Norgesztimát: AUC: ↓ 4% (↓ 32 – ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↓ 5% (↓ 27 – ↑ 24) C<sub>min</sub>: NC</p> <p>Etinil-ösztadiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 – ↑ 0) C<sub>max</sub>: ↓ 6% (↓ 13 – ↑ 0) C<sub>min</sub>: ↓ 2% (↓ 9 – ↑ 6)</p>	A norgesztimát/etinil-ösztadiol dózisének módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C <sub>max</sub> és C <sub>min</sub> változás, 90%-os konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll (mechanizmus)	A Truvada-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás (emtricitabin 200 mg, tenofovir-dizoproxil 245 mg)
<b>IMMUNSZUPPRESSZÍV GYÓGYSZEREK</b>		
Takrolimusz/tenofovir-dizoproxil/emtricitabin	Takrolimusz: AUC: ↑ 4% (↓ 3 – ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 – ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC  Emtricitabin: AUC: ↓ 5% (↓ 9 – ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 – ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 – ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	A takrolimusz dózisának módosítása nem szükséges.
<b>KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK</b>		
Metadon/tenofovir-dizoproxil	Metadon: AUC: ↑ 5% (↓ 2 – ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 – ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	A metadon dózisának módosítása nem szükséges.

NC = nem került kiszámításra.

<sup>1</sup> A ledipasvir/szofoszbuvir egyidejű beadásából származó adatok. A váltott (12 órával eltolt) beadás hasonló eredményeket adott.

<sup>2</sup> A szofoszbuvir elsődleges metabolitja a keringésben.

<sup>3</sup> A vizsgálatot további 100 mg voxilaprevirrel végezték, hogy HCV-fertőzött betegeknél várható voxilaprevir-expozíciókat érjenek el.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Terhesség

Terhes nőknél történő vizsgálat eredményeként rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil sem alkalmazásával összefüggő malformatiókat, sem föto/neonatalis toxicitást. Az emtricitabinnal és a tenofovir-dizoproxillal végzett állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). Ezért a Truvada alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt.

##### Szoptatás

Kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir kiválasztódik a humán anyatejbe. Az emtricitabin és a tenofovir újszülött gyermekekre / csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Ezért a Truvada alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

##### Termékenység

A Truvada hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazolták, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir-dizoproxil káros hatással lenne a termékenységre.

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindemellett a gyógyszert kapó személyeket tájékoztatni kell arról, hogy mind az emtricitabin mind pedig a tenofovir-dizoproxil kezelés során szédülés léphet fel.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

**HIV-1-fertőzés:** Egy nyílt, felnőttekkel végzett, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934, lásd 5.1 pont) leggyakrabban jelentett mellékhatások, melyek feltételezhetően vagy valószínűleg összefüggésbe hozhatók az emtricitabinnal és/vagy a tenofovir-dizoproxillal, a hányinger (12%) és a hasmenés (7%) voltak. Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil biztonságossági profilja ebben a vizsgálatban megfelelt az ezen hatóanyagok más, antiretrovirális hatóanyagokkal történt alkalmazása során szerzett korábbi tapasztalatoknak.

**Preexpozíciós profilaxis:** Két randomizált, placebokontrollos vizsgálatban (iPrEx, Partners PrEP), amelyben preexpozíciós profilaxisként 2830, nem HIV-1-fertőzött felnőtt kapott naponta egyszer Truvada-t, nem észleltek a Truvada által kiváltott, új mellékhatásokat. A betegkövetés időtartamának mediánja sorrendben 71 hét, illetve 87 hét volt. Az iPrEx vizsgálatban a Truvada csoportban leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás volt (1%).

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások, melyek feltételezhetően összefüggésbe hozhatók a Truvada komponenseivel, klinikai vizsgálatok adataiból illetve a forgalomba hozatalt követően HIV-1-fertőzött betegeknél szerzett tapasztalatokból származnak és az alábbi, 3. táblázatban szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) vagy ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ).

#### **3. táblázat: A Truvada egyes komponenseivel összefüggésbe hozható mellékhatások táblázatos összefoglalása klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján**

Gyakoriság	Emtricitabin	Tenofovir-dizoproxil
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Gyakori:	neutropenia	
Nem gyakori:	anaemia <sup>2</sup>	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Gyakori:	allergiás reakció	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>		
Nagyon gyakori:		hypophosphataemia <sup>1</sup>
Gyakori:	hyperglykaemia, hypertriglyceridaemia	
Nem gyakori:		hypokalaemia <sup>1</sup>
Ritka:		tejsavas acidózis
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>		
Gyakori:	insomnia, különös álmok	
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Nagyon gyakori:	fejfájás	szédülés
Gyakori:	szédülés	fejfájás

<b>Gyakoriság</b>	<b>Emtricitabin</b>	<b>Tenofovir-dizoproxil</b>
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>		
Nagyon gyakori:	hasmenés, hányinger	hasmenés, hányás, hányinger
Gyakori:	emelkedett amilázszint beleértve a pancreas-amilázt is, emelkedett szérum lipázszint, hányás, hasfájás, dyspepsia	hasfájás, haspuffadás, flatulencia
Nem gyakori:		pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>		
Gyakori:	emelkedett szérum aszpartát-aminotranszferáz (AST) -szint és/vagy emelkedett szérum alanin-aminotranszferáz (ALT) -szint, hyperbilirubinaemia	emelkedett transzamináz-szint
Ritka:		steatosis hepaticus, hepatitis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>		
Nagyon gyakori:		kiütés
Gyakori:	hólyagos bőркиütések, gennyes bőркиütések, maculopapulosus bőркиütések, kiütés, viszketés, csalánkiütés, bőrszíneződés (fokozott pigmentáció) <sup>2</sup>	
Nem gyakori:	angiooedema <sup>3</sup>	
Ritka:		angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>		
Nagyon gyakori:	emelkedett kreatininszint	
Gyakori:		csontsűrűség csökkenés <sup>3</sup>
Nem gyakori:		rhabdomyolysis <sup>1</sup> , izomgyengeség <sup>1</sup>
Ritka:		osteomalacia (csontfájdalom formájában jelentkezik és ritkán csonttöréshez vezet) <sup>1,3</sup> , myopathia <sup>1</sup>
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>		
Nem gyakori:		emelkedett kreatininszint, proteinuria, proximalis renalis tubulopathia (beleértve a Fanconi-szindrómát is)
Ritka:		veseelégtelenség (akut és krónikus), akut tubularis necrosis, nephritis (beleértve az akut intersticiális nephritist) <sup>3</sup> , nephrogen diabetes insipidus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>		
Nagyon gyakori:		asthenia
Gyakori:	fájdalom, asthenia	

<sup>1</sup> Ez a mellékhatás a proximalis renalis tubulopathia következtében léphet fel. Ezen kórállapot hiányában az említett mellékhatás nem hozható ok-okozati összefüggésbe a tenofovir-dizoproxilal.

<sup>2</sup> Ezen kívül gyermekeknél az emtricitabin alkalmazásakor anaemia gyakran, bőrszíneződés (fokozott pigmentáció) nagyon gyakran fordult elő.

<sup>3</sup> Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során azonosították, de nem figyelték meg emtricitabinnál randomizált, kontrolllos felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatok vagy gyermekeken végzett klinikai HIV-vizsgálatok során, illetve tenofovir-dizoproxilnál randomizált, kontrolllos klinikai vizsgálatok során vagy a tenofovir-dizoproxil meghosszabbított hozzáférhetőségi programjának keretei között. A gyakorisági kategóriát statisztikai számításokkal becsülték meg azon betegeknek az össz-száma alapján, akik randomizált, kontrolllos klinikai vizsgálatokban emtricitabin (n = 1563), vagy randomizált, kontrolllos klinikai vizsgálatokban és a meghosszabbított hozzáférhetőségi program keretei között tenofovir-dizoproxil-expozíciónak voltak kitéve (n = 7319).

### Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

**Vesekárosodás:** Mivel a Truvada vesekárosodást okozhat, ezért a veseműködés monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). A proximalis renalis tubulopathia a tenofovir-dizoproxil elhagyása után általában rendeződött vagy javult. Néhány, HIV-1-fertőzött betegnél azonban a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződött teljes mértékben a kreatinin-clearance csökkenése. Vesekárosodás szempontjából veszélyeztetett betegeknél (például a kezelés megkezdésekor

veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező, előrehaladott HIV-betegségben szenvedő vagy egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszerekkel kezelt betegeknél) fokozottabb a kockázata annak, hogy a tenofovir-dizoproxil-kezelés megszakítása ellenére nem rendeződik teljes mértékben a vesefunkció (lásd 4.4 pont).

*Tejsavas acidózis:* A tenofovir-dizoproxil önmagában vagy egyéb antiretrovirális hatóanyaggal való együttes alkalmazása után néhány esetben tejsavas acidózist jelentettek. Hajlamosító tényezők fennállása esetén, pl. dekompenzált májbetegségben szenvedő, vagy más, egyidejűleg alkalmazott, ismerten tejsavas acidózist okozó gyógyszerekkel kezelt betegeknél magasabb a súlyos, esetenként halálos kimenetelű tejsavas acidózis kialakulásának a kockázata a tenofovir-dizoproxil kezelés során.

*Anyagcsere-paraméterek:* Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

*Immunreaktivációs szindróma:* Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitisz) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

*Osteonecrosis:* Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

### Gyermekek és serdülők

Az emtricitabinhoz kapcsolódó mellékhatások értékelése gyermekgyógyászati betegeknél végzett három vizsgálaton (n = 169) alapul, amelyeknél emtricitabinnal korábban még nem kezelt (n = 123), valamint emtricitabinnal korábban már kezelt (n = 46), 4 hónap és 18 év közötti, HIV-fertőzött betegeket kezelték emtricitabinnal, egyéb antiretrovirális szerekekkel kombinálva. A felnőttek esetén jelentett mellékhatások mellett a klinikai vizsgálatokban részt vett gyermekgyógyászati betegeknél gyakrabban fordult elő anaemia (9,5%) és bőrelszíneződés (31,8%) a felnőtteknél jelentetthez képest (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása*).

A tenofovir-dizoproxilhez kapcsolódó mellékhatások felmérése két randomizált vizsgálaton alapul (GS-US-104-0321 és GS-US-104-0352 vizsgálat), amelyet 184, olyan HIV-1-fertőzött (2 és < 18 éves kor közötti) gyermekgyógyászati beteg bevonásával végeztek, akik 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxilt (n = 93) vagy placebót/aktív komparátor készítményt (n = 91) kaptak, más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinációban (lásd 5.1 pont). A tenofovir-dizoproxillal kezelt gyermekgyógyászati betegnél megfigyelt mellékhatások megegyeztek a tenofovir-dizoproxil felnőttekkel végzett vizsgálataiban észleltekkel (lásd 4.8 pont, *A mellékhatások táblázatos összefoglalása* és 5.1 pont).

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. HIV-1-fertőzött serdülőknél (12 - < 18 év) a tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél észlelt BMD Z pontérték alacsonyabb volt, mint a placebót kapottaknál. HIV-1-fertőzött gyermekek esetében (2–15 év) alacsonyabb BMD Z pontértéket észleltek azoknál a betegeknél, akik a tenofovir-dizoproxil-kezelésre tértek át, mint azoknál, akik a sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezelést folytatták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A GS-US-104-0352 vizsgálat során 89 HIV-1-fertőzött, 7 éves medián életkorú (2–15 éves) gyermekgyógyászati beteget kezelték tenofovir-dizoproxillal (medián expozíció: 331 hét). A 89 beteg közül nyolc beteg (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renalis tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 abbahagyta a tenofovir-dizoproxil kezelést. Hét betegnél a becsült glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értéke 70 és 90 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> között volt. Közülük 3 betegnél tapasztaltak a becsült GFR-ben mutatózó, klinikailag jelentős romlást, ami a tenofovir-dizoproxil alkalmazásának abbahagyását követően javult.

## Egyéb speciális populációk

*Vesekárosodásban szenvedő személyek:* Mivel a tenofovir-dizoproxil nephrotoxicitást okozhat, ezért a veseműködés szoros monitorozása javasolt minden vesekárosodásban szenvedő, Truvada-t kapó felnőttnél (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont). A Truvada alkalmazása nem javasolt vesekárosodásban szenvedő, 18 évesnél fiatalabb személyeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

*HIV-vel és HBV-vel vagy HIV-vel és HCV-vel egyidejűleg fertőzött betegek:* Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil mellékhatás profilja az egyidejű HBV- vagy HCV-fertőzésben szenvedő HIV-betegeknél hasonló volt az ilyen egyidejű fertőzésben nem szenvedő HIV-fertőzötteknél tapasztaltnak. Ugyanakkor, mint ahogy ez várható volt, ebben a betegpopulációban gyakrabban fordul elő emelkedett AST- és ALT-szint, mint az általános HIV-fertőzött populációban.

*A hepatitis exacerbatiója a kezelés megszakítását követően:* HBV-vel fertőzött betegeknél a kezelés megszakítását követően hepatitisre utaló klinikai és laboratóriumi jelek léptek fel (lásd 4.4 pont).

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Túlادagolás esetén a személyt figyelemmel kell követni a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni.

Az emtricitabin dózis maximum 30%-a és a tenofovir dózis körülbelül 10%-a távolítható el hemodialízis útján. Ezidáig nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló antivirális szerek, kombinációk. ATC kód: J05AR03

#### Hatásmechanizmus

Az emtricitabin citidin nukleozid analóg. A tenofovir-dizoproxil *in vivo* tenofovirrál alakul, amely az adenzin-monofoszfát nukleozid monofoszfát (nukleotid) analógja. Mind az emtricitabin, mind pedig a tenofovir specifikus hatást fejt ki a humán immundeficiencia vírusra (HIV-1 és HIV-2), valamint a hepatitis B-vírusra (HBV).

Az emtricitabint és tenofovirt a sejt enzimjei foszforilálják, amelynek során emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát keletkezik. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az emtricitabin és a tenofovir a sejtben kombinálva teljes mértékben foszforilálódik. Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt, ami a DNS-lánc terminációjához vezet.

Az emtricitabin-trifoszfát és tenofovir-difoszfát az emlős DNS-polimerázok gyenge inhibitora, és mitokondriumokra kifejtett toxikus hatásuk sem *in vitro*, sem *in vivo* nem volt kimutatható.

### In vitro antivirális hatás

Szinergista antivirális hatást figyeltek meg az emtricitabin és tenofovir együttes adásakor *in vitro*. Additív és szinergisztikus hatások jelentkeztek proteáz inhibitorok, valamint HIV reverz transzkriptáz nukleozid és nem-nukleozid analóg inhibitorainak kombinációs vizsgálata során.

### Rezisztencia

*In vitro*: Rezisztencia jelent meg *in vitro* és egyes HIV-1-fertőzött betegekben az M184V/I mutáció kialakulása miatt emtricitabinra vagy a K65R mutáció kialakulása miatt tenofovirra. Az emtricitabin rezisztens M184V/I mutációt hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinnal szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, sztavudinra, tenofovirra és zidovudinra. A K65R mutáció az abakavirral vagy didanozinnal, kezelt törzseknél is megjelenik, és az ezekkel a hatóanyagokkal valamint lamivudinnal, emtricitabinnal és tenofovirral szembeni érzékenység csökkenéséhez vezet. Kerülendő a tenofovir-dizoproxil alkalmazása olyan, korábban már antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt betegekben, akiknél K65R mutációt hordozó HIV-1 jelent meg. Ezenkívül a HIV-1 reverz transzkriptázban a tenofovir hatására K70E-szubsztitúció szelekciója következett be, ami az abakavirral, emtricitabinnal, lamivudinnal és tenofovirral szemben csökkent érzékenységet eredményez. Az olyan betegek, akiknél három vagy több, az M41L vagy az L210W reverz transzkriptáz mutációt tartalmazó timidin analóggal összefüggésbe hozható HIV-1-mutáció (*thymidine analogue associated mutation, TAM*) jelent meg, csökkent érzékenységet mutattak a tenofovir-dizoproxillal szemben.

*In vivo - a HIV-1 kezelése*: Egy nyílt, korábban antiretrovirálisan nem kezelt betegekben végzett, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934) a plazma HIV-1 izolátumok genotipizálását végezték valamennyi olyan betegnél, akiknél a virális terhelés a 48., 96. vagy 144. héten, vagy a kezelés korábbi felfüggesztésekor igazoltan > 400 kópia/ml HIV-RNS volt. A 144. héten:

- Az M184V/I mutáció az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil/efavirenz-csoport betegeinél 19 vizsgált izolátumból 2 esetben (10,5%) alakult ki, a lamivudin/zidovudin/efavirenz-csoportban pedig 29 vizsgált izolátumból 10 esetben (34,5%,  $p$ -érték < 0,05, az emtricitabin+tenofovir-dizoproxil-csoport és a lamivudin/zidovudin-csoport valamennyi alanyát összehasonlító Fisher-féle egzakt próba).
- Egyetlen vizsgált vírus sem tartalmazta a K65R vagy a K70E mutációt.
- Genotípusos efavirenz-rezisztencia (elsősorban a K103N mutáció), az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil/efavirenz-csoportban 19 beteg közül 13 vírusizolátumában (68%), az összehasonlító csoportban 29 beteg közül 21 vírusizolátumában (72%) alakult ki.

*In vivo – preexpozíciós profilaxis*: Két klinikai vizsgálatban, az iPrEx és Partners PrEP vizsgálatban, amelyekben nem HIV-1-fertőzött alanyok vettek részt, a plazmamintákat 4 olyan aminosav-szubsztitúciót (azaz K65R, K70E, M184V és M184I) expresszáló HIV-1 variáns irányában vizsgálták, amelyek a tenofovirrel vagy az emtricitabinnal szemben rezisztenciát okozhatnak. Az iPrEx klinikai vizsgálatban nem találtak K65R, K70E, M184V vagy M184I szubsztitúciót expresszáló HIV-1-variánsokat a szerokonverzió időpontjában azoknál az alanyoknál, akik a vizsgálatba való beválasztást követően HIV-1-fertőzötté váltak (4. táblázat). Tíz vizsgálati alany közül, akiknél akut HIV-fertőzés zajlott a vizsgálatba való beválasztáskor (vagyis a vizsgálat előtt), 3 alanynál M184I és M184V mutációt találtak, a Truvada-csoportban 2-ből 2, a placebo csoportban 8-ből 1 alany HIV-vírusában.

A Partners PrEP klinikai vizsgálatban nem találtak K65R, K70E, M184V vagy M184I szubsztitúciót expresszáló HIV-1 variánsokat a szerokonverzió időpontjában azoknál az alanyoknál, akik a vizsgálat alatt HIV-1-fertőzötté váltak. 14 alany közül, akiknél akut HIV-fertőzés zajlott a vizsgálatba való beválasztáskor, 2 alanynál K65R mutációt találtak a 245 mg tenofovir-dizoproxil csoportban 5-ből 1 alany HIV vírusában, és M184V mutációt találtak (amelyhez az emtricitabinnal szembeni rezisztencia társult) a Truvada csoportban 3-ből 1 alany HIV-vírusában.

## Klinikai adatok

*A HIV-1-fertőzés kezelése:* Nyílt, randomizált klinikai vizsgálatban (GS-01-934) a korábban antiretrovirálisan nem kezelt, HIV-1-fertőzött felnőtt betegek vagy naponta egyszer emtricitabint, tenofovir-dizoproxil és efavirenzet (n = 255) vagy naponta kétszer a lamivudin és zidovudin állandó összetételű kombinációját és naponta egyszer efavirenzet (n = 254) kaptak. Az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-csoportba tartozó betegek a 96. héttől a 144. hétig Truvada-t és efavirenzet kaptak. A randomizált csoportok kezdeti medián plazma HIV-1 RNS-szintje (5,02 és 5,00 log<sub>10</sub> kópia/ml) és CD4 sejt száma (233 és 241 sejt/mm<sup>3</sup>) hasonló volt. Ennek a klinikai vizsgálatnak az elsődleges hatásossági végpontja az igazoltan < 400 kópia/ml HIV-1 RNS virális terhelés elérése és fenntartása volt 48 héten keresztül. A 144 héten keresztül végzett másodlagos hatásossági analízisek között szerepelt a < 400 vagy < 50 kópia/ml HIV-1 RNS virális terhelésű betegek aránya és a CD4 sejt szám eltérése a kezdeti értéktől.

A 48 hetes elsődleges végpont adatok az emtricitabin, tenofovir-dizoproxil és efavirenz kombinációjának jobb antivirális hatásosságát mutatták a lamivudin és zidovudin állandó összetételű kombinációjával együtt adott efavirenzzel összehasonlítva (lásd 4. táblázat). A 144-hetes másodlagos végpont adatok szintén a 4. táblázatban láthatóak.

### 4. táblázat: A GS-01-934 számú, korábban antiretrovirálisan nem kezelt, HIV-1-fertőzött betegek kezelésére emtricitabint, tenofovir-dizoproxil és efavirenz alkalmazó vizsgálat 48- és 144-hetes hatásossági adatai.

	GS-01-934 48-hetes kezelés		GS-01-934 144-hetes kezelés	
	Emtricitabin+ tenofovir- dizoproxil+efavirenz	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz	Emtricitabin+ tenofovir- dizoproxil+efavirenz*	Lamivudin+ zidovudin+ efavirenz
HIV-1 RNS < 400 kópia/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-érték	0,002**		0,004**	
%-os különbség (95% CI)	11% (4% – 19%)		13% (4% – 22%)	
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-érték	0,021**		0,082**	
%-os különbség (95% CI)	9% (2% – 17%)		8% (-1% – 17%)	
A CD4 sejt szám (sejt/mm <sup>3</sup> ) átlagos eltérése a kezdeti értéktől	+190	+158	+312	+271
p-érték	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Különbség (95% CI)	32 (9 – 55)		41 (4 – 79)	

\* Az emtricitabint, tenofovir-dizoproxil és efavirenz kapott csoportba tartozó betegek a 96. héttől a 144. hétig Truvada-t és efavirenz kaptak.

\*\* A Cochran-Mantel-Haenszel teszten alapuló p-érték a kezdeti CD4 sejt szám szerint rétegezve  
TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (a virológiai válaszreakció eltűnéséig eltelt idő)

a: Van Elteren teszt

Egy randomizált klinikai vizsgálat (M02-418) során 190, korábban antiretrovirálisan még nem kezelt felnőttnek naponta egyszer emtricitabint és tenofovir-dizoproxil és ezzel kombinálva naponta egyszer vagy kétszer lopinavirt/ritonavirt adtak. A 48. héten, a lopinavir/ritonavir kombinációval naponta egyszer vagy kétszer kezelt betegek 70%-ában, illetve 64%-ában a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml volt. Az átlagos eltérés a CD4 sejt szám kezdeti értékétől +185 sejt/mm<sup>3</sup>, illetve +196 sejt/mm<sup>3</sup> volt.

HIV-vel és HBV-vel egyaránt fertőzött betegekkel kapcsolatos korlátozott klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antiretrovirális kombinált terápiában adott



emtricitabin vagy tenofovir-dizoproxil a HBV DNS mennyiségének csökkenését is eredményezte (emtricitabin: 3 log<sub>10</sub> csökkenés, tenofovir-dizoproxil: 4-5 log<sub>10</sub> csökkenés) (lásd 4.4 pont).

*Preexpozíciós profilaxis:* Az iPrEx klinikai vizsgálatban (CO-US-104-0288) a Truvada-t és a placebót értékelték 2499, olyan nem HIV-fertőzött férfinél (vagy transznemű nőnél), akik férfiakkal létesítettek nemi kapcsolatot, és akiket a HIV-fertőzés szempontjából magas kockázatúnak tekintettek. Az alanyokat 4237 személy-évig követték. A kiindulási jellemzőket az 5. táblázat foglalja össze.

**5. táblázat: A CO-US-104-0288 (iPrEx) vizsgálat vizsgálati populációja**

	<b>Placebo (n = 1248)</b>	<b>Truvada (n = 1251)</b>
<b>Életkor (év), átlag (SD)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Rassz, N (%)</b>		
Fekete/afroamerikai	97 (8)	117 (9)
Fehér	208 (17)	223 (18)
Kevert / egyéb	878 (70)	849 (68)
Ázsiai	65 (5)	62 (5)
<b>Hispán / latino etnikum, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Szexuális kockázati tényezők a szűréskor</b>		
Partnerek száma az előző 12 hétben, átlag (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI az előző 12 hétben, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI HIV+ (vagy nem ismert státuszú) partnerrel az előző 6 hónapban, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Részvétel tranzakciós szexben az elmúlt 6 hónapban, N (%)	510 (41)	517 (41)
Ismerten HIV+ partner az elmúlt 6 hónapban, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syphilis szeroreaktivitás, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Szérum herpes simplex vírus 2-es típus fertőzés, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Vizelet leukocytá észteráz pozitivitás, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = unprotected receptive anal intercourse, védekezés nélküli, receptív anális közösülés

A HIV-szerokonverzió általános, illetve a legnagyobb arányú magas kockázati tényezővel (védekezés nélküli, receptív anális közösülés) jellemzett alcsoportban való incidenciáját a 6. táblázat mutatja. Egy esetkontrollos vizsgálatban a gyógyszer mérhető plazma-, illetve intracelluláris szintjének értékelése alapján a hatásosság erős korrelációt mutatott az adherenciával (7. táblázat).

**6. táblázat: Hatásosság a CO-US-104-0288 (iPrEx) vizsgálatban**

	<b>Placebo</b>	<b>Truvada</b>	<b>P-érték<sup>a, b</sup></b>
<b>mITT elemzés</b>			
Szerokonverziók/N	83/1217	48/1224	0,002
Relatív kockázatsökkenés (95%-os KI) <sup>b</sup>	42% (18%, 60%)		
<b>URAI a szűrést megelőző 12 hétben, mITT elemzés</b>			
Szerokonverziók/N	72/753	34/732	0,0349
Relatív kockázatsökkenés (95%-os KI) <sup>b</sup>	52% (28%, 68%)		

<sup>a</sup> P-érték logrank próbával. Az URAI esetén a P-értékek a null-hipotézisre vonatkoznak, miszerint a hatásosság különbözött az alcsoport rétegei (URAI, nincs URAI) között.

<sup>b</sup> Relatív kockázatsökkenés az mITT-re számítva, a váratlan szerokonverzió alapján, vagyis amelyek a kiindulás után az első kezelés utáni vizitig (körülbelül 1 hónappal a vizsgálati készítmény utolsó kiadása után) következtek be.

**7. táblázat: Hatásosság és adherencia a CO-US-104-0288 vizsgálatban (iPrEx, összehasonlító eset-kontroll elemzés)**

Kohorsz	Gyógyszer mérhető	Gyógyszer nem mérhető	Relatív kockázatsökkenés (2 oldalú 95%-os KI) <sup>a</sup>
HIV-pozitív résztvevők	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%; 99%)
HIV-negatív, illesztett kontroll résztvevők	63 (44%)	81 (56%)	—

<sup>a</sup> Relatív kockázatsökkenés a kettős-vak kezelési szakaszban és a 8 hetes utánkövetési szakaszban észlelt, váratlan (kiindulás utáni) szerokonverzió alapján számítva. Csak a Truvada csoportba randomizált résztvevők mintáit vizsgálták a tenofovir-dizoproxil-DP mérhető plazma- vagy intracelluláris szintje szempontjából.

A Partners PrEP klinikai vizsgálatban (CO-US-104-0380) a Truvada-t, a 245 mg tenofovir-dizoproxilt és a placebót értékelték 4758, olyan nem HIV-fertőzött, kenyai és ugandai vizsgálati alanyánál, akiknek szerodiszcordáns heteroszexuális partnerkapcsolatuk volt. Az alanyokat 7830 személy-évig követték. A kiindulási jellemzőket a 8. táblázat foglalja össze.

**8. táblázat: A CO-US-104-0380 (Partners PrEP) vizsgálat vizsgálati populációja**

	Placebo (n = 1584)	Tenofovir-dizoproxil 245 mg (n = 1584)	Truvada (n = 1579)
<b>Életkor (év), medián (Q1, Q3)</b>	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
<b>Nem, N (%)</b>			
Férfi	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Nő	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>A párok fő jellemzői, N (%) vagy medián (Q1, Q3)</b>			
A vizsgálati partner házastársa	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
A vizsgálati partnerrel eltöltött év	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Évek száma, amióta tud a diszkordáns státuszról	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

A HIV-szerokonverzió incidenciáját a 9. táblázat mutatja. A HIV-1 szerokonverzió aránya férfiaknál 0,24/100 személy-év Truvada expozíció volt, nőknél pedig a HIV-1 szerokonverzió aránya 0,95/100 személy-év Truvada expozíció volt. A hatásosság erősen korrelált az adherenciával, amelyet a mérhető plazma- vagy intracelluláris gyógyszer szintek alapján értékelték, és nagyobb volt azon alvizsgálati résztvevők között, akik az adherenciáról aktív tanácsadásban részesültek, ahogy az a 10. táblázatban látható.

**9. táblázat: Hatásosság a CO-US-104-0380 (Partners PrEP) vizsgálatban**

	Placebo	Tenofovir-dizoproxil 245 mg	Truvada
<b>Szerokonverziók/N<sup>a</sup></b>	52/1578	17/1579	13/1576
Incidencia/100 személy-év (95%-os KI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Relatív kockázatsökkenés (95%-os KI)	—	67% (44%; 81%)	75% (55%; 87%)

<sup>a</sup> Relatív kockázatsökkenés az mITT kohorszban a váratlan (kiindulás utáni) szerokonverzió alapján számítva. Az aktív vizsgálati csoportokat placebo csoporttal hasonlították össze.

**10. táblázat: Hatásosság és adherencia a CO-US-104-0380 (Partners PrEP) vizsgálatban**

Vizsgálati készítmény mennyiségi meghatározása	Mérhető tenofovirsintű minták száma/összes minta (%)		Kockázatbecslés a HIV-1-gyel szembeni védelemre vonatkozóan: Mérhető versus nem mérhető tenofovir	
	Eset	Kohorsz	Relatív kockázatsökkenés (95%-os KI)	p-érték
FTC/tenofovir-dizoproxil-csoport <sup>a</sup>	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%; 98%)	0,002
Tenofovir-dizoproxil-csoport <sup>a</sup>	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%; 95%)	< 0,001
Adherencia alvizsgálat	Adherencia alvizsgálat résztvevői <sup>b</sup>		Relatív kockázatsökkenés (95%-os KI)	p-érték
	Placebo	Tenofovir-dizoproxil 245 mg +Truvada		
Szerokonverziók/N <sup>b</sup>	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%; 100%)	< 0,001

<sup>a</sup> „Eset” = HIV-szerokonverziót mutató személy, „kohorsz” = 100 random módon kiválasztott alany mind a 245 mg tenofovir-dizoproxil, mind a Truvada csoportból. Csak a 245 mg tenofovir-dizoproxil vagy a Truvada csoportba randomizált alanyok mintáit értékelték esetként vagy kohorszként a tenofovir mérhető plazmaszintjei szempontjából.

<sup>b</sup> Az alvizsgálat résztvevőinél aktívan monitorozták az adherenciát, pl. nem egyeztetett otthoni vizitekre és tablettaszámolásra került sor, és tanácsadásban részesültek a vizsgálati kezeléssel való együttműködés javítása érdekében.

### Gyermekek és serdülők

A Truvada biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

#### *HIV-1-fertőzés kezelése gyermekgyógyászati betegeknél*

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat a Truvada HIV-1-fertőzött gyermekgyógyászati betegeken való alkalmazására vonatkozóan.

A Truvada klinikai hatásosságát és biztonságosságát emtricitabin és tenofovir-dizoproxil különálló szereként való adását magukba foglaló vizsgálatokból állapították meg.

#### *Emtricitabinnal végzett vizsgálatok*

A 4 hónaposnál idősebb csecsemőknél és gyermekeknél az emtricitabinnal kezelt betegek többsége elérte vagy 48 héten keresztül megtartotta a plazma HIV-1 RNS komplett szuppresszióját (89% ért el  $\leq 400$  kópia/ml értéket, illetve 77% ért el  $\leq 50$  kópia/ml értéket).

#### *Tenofovir-dizoproxillal végzett vizsgálatok*

A GS-US-104-0321 randomizált vizsgálatban 87, HIV-1-fertőzött, előzőleg kezelésben részesült, 12 és < 18 éves kor közötti beteget kezelték 48 héten keresztül tenofovir-dizoproxillal (n = 45) vagy placebóval (n = 42), egy optimalizált háttérkezeléssel kombinálva. A vizsgálat korlátai miatt a HIV-1 RNS plazmakoncentrációja alapján nem igazolták a tenofovir-dizoproxil előnyét a placebóval szemben a 24. héten. Ugyanakkor a felnőttekkel kapcsolatos adatok extrapolálása és az összehasonlító farmakokinetikai adatok alapján kedvező hatás várható a serdülők populációjában (lásd 5.2 pont).

A tenofovir-dizoproxilt vagy placebót kapó betegek esetében a kiindulási, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,004, illetve -0,809 volt, és a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,866, illetve -0,584 volt. A 48. héten (a kettős-vak fázis végén) észlelt változások átlaga a tenofovir-dizoproxilt, illetve placebót kapó csoportokban az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke esetén -0,215, illetve -0,165 volt, a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték esetében -0,254, illetve -0,179 volt. A BMD-növekedés átlagos mértéke kisebb volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban, mint a placebo-csoportban. A 48. héten az ágyéki gerinc jelentős BMD csökkenése (> 4%-os csökkenésként meghatározva) volt kimutatható a tenofovir-dizoproxil-csoport hat serdülőkorú betegénél, illetve a placebo-csoport egy serdülőkorú betegénél. A tenofovir-dizoproxil-kezelést 96 hétig kapó 28 beteg esetében a BMD Z pontérték csökkenése -0,341 volt az ágyéki gerinc, és -0,458 a teljes testre számított érték esetében.

A GS-US-104-0352 vizsgálatban 97, korábban már kezelt, 2 - <12 éves, sztavudint vagy zidovudint tartalmazó kezeléssel stabil virológiai szuppresszióban lévő beteget randomizáltak a sztavudin, illetve zidovudin tenofovir-dizoproxilra (n = 48) történő lecserélésére vagy az eredeti kezelés folytatására (n = 49), 48 héten át. A 48. héten a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport betegeinek 83%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 92%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml. A 48. héten a < 400 kópia/ml-es értéket megőrző betegek arányában tapasztalható különbséget főleg az befolyásolta, hogy a tenofovir-dizoproxilal kezelt betegek csoportjában magasabb volt a kezelést megszakítók száma. A hiányzó adatokat figyelmen kívül hagyva a 48. héten a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoport betegeinek 91%-ánál, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoport betegeinek 94%-ánál volt a HIV-1 RNS-koncentráció < 400 kópia/ml.

Gyermekgyógyászati betegeknél a BMD csökkenéséről számoltak be. A tenofovir-dizoproxilal, illetve sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt betegeknél a kiinduláskori, ágyéki gerinc átlagos BMD Z pontérték -1,034 illetve -0,498, míg a teljes testre számított átlagos BMD Z pontérték -0,471, illetve -0,386 volt. A 48. héten (a randomizált fázis vége) észlelt átlagos változás az ágyéki gerinc BMD Z pontértéke tekintetében 0,032 volt a tenofovir-dizoproxil-, és 0,087 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében, a teljes testre számított BMD Z pontértéke tekintetében pedig -0,184 volt a tenofovir-dizoproxil- és -0,027 a sztavudin- vagy zidovudin-csoport esetében. Az ágyéki gerinc csontállomány-növekedésének átlagos üteme a 48. héten vizsgálva hasonló volt a tenofovir-dizoproxilal, illetve a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportokban. A teljes test csontállomány-növekedése alacsonyabb volt a tenofovir-dizoproxilal kezelt csoportban a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt csoportban észlelthez képest. A 48. héten egy tenofovir-dizoproxilal kezelt betegnél az ágyéki gerinc BMD-értékének jelentős (4%-ot meghaladó) csökkenését észlelték, míg a sztavudinnal vagy zidovudinnal kezelt vizsgálati alanyok között nem fordult elő ilyen. A 96 hétig tenofovir-dizoproxilal kezelt 64 betegnél a BMD Z pontérték -0,012-del csökkent az ágyéki gerinc, és -0,338-del a teljes test vonatkozásában. A BMD Z pontértékeket nem korrigálták a testmagasságra és testtömegre.

A GS-US-104-0352 jelű vizsgálatban 89, tenofovir-dizoproxilt kapott gyermekgyógyászati betegből 8 (9,0%) megszakította a vizsgálati készítmény alkalmazását a vesét érintő nemkívánatos események miatt. Öt betegnél (5,6%) a proximális renalis tubulopathiának klinikailag megfelelő laboratóriumi eredményeket kaptak, a betegek közül 4 megszakította a tenofovir-dizoproxil kezelést (a tenofovir-dizoproxilal kapcsolatos medián expozíció 331 hét volt).

#### *Preexpoziációs profilaxis gyermekgyógyászati betegeknél*

A preexpoziációs profilaxisra alkalmazott Truvada hatásossága és biztonságossága a napi adagolást betartó serdülőknél várhatóan hasonló, mint az azonos adherenciájú felnőtteknél. A preexpoziációs profilaxisra alkalmazott Truvada hosszú távú alkalmazásának lehetséges vese- és csonthatásai serdülőknél bizonytalanok (lásd 4.4 pont).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A Truvada filmtabletta biológiai egyenértékűségét egy 200 mg-os emtricitabin keménykapszulával és egy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil filmtablettával egészséges egyéneknek éhgyomorra adott egyszeri dózis vizsgálata támasztja alá. A Truvada-t orálisan alkalmazva egészséges személyekben az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil gyorsan felszívódik és a tenofovir-dizoproxil tenofovírrá alakul. A Truvada éhgyomorra történő bevétele után, az emtricitabin és a tenofovir szérumkoncentrációja 0,5-3 órán belül éri el a maximális szintet. Ha a Truvada-t étellel együtt vették be, az éhgyomorra történő beadáshoz képest a maximális tenofovir-koncentráció körülbelül háromnegyed órával később állt be, és a tenofovir AUC 35%-kal, a  $C_{max}$  értéke 15%-kal nőtt, ha a Truvada-t zsírban gazdag vagy könnyű ételekkel együtt vették be. A tenofovir legkedvezőbb felszívódásának érdekében javasolt a Truvada-t leginkább étkezés közben bevenni.

## Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően az emtricitabin eloszlási volumene körülbelül 1,4 l/kg, míg a tenofoviré 800 ml/kg volt. Az emtricitabin vagy a tenofovir-dizoproxil orális alkalmazását követően az emtricitabin és tenofovir nagymértékben eloszlik a szervezetben. *In vitro* körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez 4% alatt van és a 0,02-200 µg/ml-es intervallumban nem függ a koncentrációtól. *In vitro* körülmények között a tenofovir kötődése a plazma- vagy szérumfehérjékhez a tenofovirkoncentráció 0,01-25 µg/ml-es tartományában kevesebb, mint 0,7%, illetve 7,2%.

## Biotranszformáció

Az emtricitabin metabolizmusa kismértékű. Az emtricitabin biotranszformációja során a tiol csoport oxidálódik és 3'-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis körülbelül 9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis körülbelül 4%-a). *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy sem a tenofovir-dizoproxil, sem a tenofovir nem szubsztrátja a CYP450 enzimeknek. Sem az emtricitabin, sem pedig a tenofovir nem gátolja a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP450 izoformák bármelyike által mediált *in vitro* gyógyszeranyagcserét. Az emtricitabin a glükuronidációért felelős enzimet, az uridin-5'-difoszfoglükuronil transzferázt sem gátolja.

## Elimináció

Az emtricitabin elsősorban a vese útján távozik a szervezetből. A vizeletben (körülbelül 86%), valamint a székletben (körülbelül 14%) a teljes dózis kimutatható. A vizeletben az emtricitabin dózis 13%-át három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance értéke átlagban 307 ml/min volt. Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs féleletideje körülbelül 10 óra.

A tenofovir elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, filtráció és aktív tubuláris transzporter rendszer révén; intravénás alkalmazást követően a dózis körülbelül 70-80%-a változatlan formában a vizelettel távozik. A tenofovir látszólagos clearance átlagosan 307 ml/min volt. A renális clearance-t körülbelül 210 ml/min-re becsülték, ami több mint a glomeruláris filtrációs ráta. Ez arra utal, hogy az aktív tubuláris szekréció jelentős szerepet játszik a tenofovir kiürítésében. Orális alkalmazás esetén a tenofovir eliminációs féleletideje körülbelül 12-18 óra.

## Idősek

Időseken (65 év felett) nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat emtricitabinnal és tenofovirral (tenofovir-dizoproxil formájában alkalmazva).

## Nem

Az emtricitabin és a tenofovir farmakokinetikája női és férfi betegeknél hasonló.

## Etnikai csoport

Etnikai különbségen alapuló, klinikailag jelentős farmakokinetikai eltérést nem mutattak ki az emtricitabin esetén. A tenofovir (tenofovir-dizoproxil formájában alkalmazva) farmakokinetikáját specifikusan nem vizsgálták különböző etnikai csoportokon.

## Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és (18 évnél fiatalabb) serdülőknél a Truvada-val nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. A tenofovir dinamikus egyensúlyi állapotban vizsgált farmakokinetikai paramétereit 8 HIV-1-fertőzött,  $\geq 35$  kg testtömegű serdülő betegnél (életkoruk 12 – < 18 év), valamint 23 HIV-1-fertőzött, 2 – < 12 éves gyermeknél vizsgálták. A *per os* naponta 245 mg tenofovir-dizoproxil vagy

6,5 mg/testtömeg kg, de legfeljebb 245 mg tenofovir-dizoproxil kezelésben részesülő gyermek betegeknel az elért tenofovir-expozíció hasonló volt a naponta egyszer 245 mg tenofovir-dizoproxil kezelésben részesülő felnőtteknél elért expozícióhoz. A 2 évesnél fiatalabb gyermekeknel a tenofovir-dizoproxillal nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. Az emtricitabin farmakokinetikája csecsemők, gyermekek és serdülők esetében (4 hónap és 18 év közötti) általában hasonló a felnőtt populációnál tapasztaltnak.

Az alapján, hogy az emtricitabin és a tenofovir expozíciója HIV-1-fertőzött serdülőknél és felnőtteknél hasonló, valamint hogy az emtricitabin és a tenofovir expozíciója HIV-1-fertőzött és nem fertőzött felnőtteknél hasonló, az emtricitabin és a tenofovir (tenofovir-dizoproxil formájában alkalmazva) farmakokinetikája HIV-1-fertőzött és nem fertőzött serdülők esetén várhatóan hasonló.

### Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a különálló emtricitabin és a tenofovir készítmények együttes alkalmazását vagy a Truvada alkalmazását illetően korlátozott farmakokinetikai adat áll rendelkezésre. A farmakokinetikai tulajdonságokat különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő, nem HIV-fertőzött alanyok esetében főként 200 mg-os emtricitabin vagy 245 mg-os tenofovir-dizoproxil egyszeri dózisait követően határozták meg. A vesekárosodás mértékét a kreatinin-clearance (CrCl) alapszintje szerint csoportosították (normális vesefunkció: CrCl > 80 ml/min; enyhe vesekárosodás: CrCl = 50-79 ml/min; közepes mértékű vesekárosodás: CrCl = 30-49 ml/min; súlyos vesekárosodás: CrCl = 10-29 ml/min).

Az átlagos emtricitabin-expozíció (% szórástényező) a normális vesefunkcióval rendelkező alanyoknál mért 12 (25%) µg•h/ml-ről az enyhe vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 20 (6%) µg•h/ml-re, közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 25 (23%) µg•h/ml-re, súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 34 (6%) µg•h/ml-re emelkedett. Az átlagos tenofovir-expozíció (% szórástényező) a normális vesefunkcióval rendelkező alanyoknál mért 2185 (12%) ng•h/ml-ről az enyhe vesekárosodásban szenvedőknél 3064 (30%) ng•h/ml-re, közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő alanyoknál 6009 (42%) ng•h/ml-re, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 15 985 (45%) ng•h/ml-re emelkedett.

A normális vesefunkcióval rendelkező betegekhez viszonyítva az enyhe vesekárosodásban szenvedő, HIV-1-fertőzött betegek esetében a Truvada dózis-intervallumának növelése várhatóan a maximális plazmakoncentráció emelkedéséhez és a C<sub>min</sub> szint csökkenéséhez vezet. A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő (VSVE) és hemodialízisre szoruló alanyok esetében a gyógyszerexpozíció jelentős növekedését jelezték a dialízisek között, 72 óra alatt az emtricitabin expozíció 53 (19%) µg•h/ml-re, valamint 48 óra alatt a tenofovir expozíció 42 857 (29%) ng•h/ml-re emelkedett.

Egy kisebb klinikai vizsgálatban az együttesen adott tenofovir-dizoproxil és emtricitabin biztonságosságát, antivirális hatását és farmakokinetikáját értékelték HIV-fertőzött, vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. A betegek azon alcsoportjában, ahol a kreatinin-clearance kiindulási szintje 50 és 60 ml/min között volt, és amelyet napi egyszeri dózissal kezeltek, 2-4-szeresére növekedett a tenofovir-expozíció és romlott a vesefunkció.

Az emtricitabin és a tenofovir (tenofovir-dizoproxil formájában alkalmazva) farmakokinetikáját nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknel. Nincs adat a dózissra vonatkozó javaslatok megtételéhez (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### Májkárosodás

A Truvada farmakokinetikáját nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő alanyoknál.

Az emtricitabin farmakokinetikáját eddig nem vizsgálták nem HBV-fertőzött, de különböző mértékű májelégtelenségben szenvedő személyeknel. Az emtricitabin farmakokinetikája a HBV-fertőzöttekben

általában hasonló volt az egészséges személyek, illetve a HIV-fertőzött alanyok esetében tapasztaltakhoz.

Nem HIV-fertőzött, a Child-Pugh-Turcotte (CPT) besorolás szerint különböző mértékű májkárosodásban szenvedő alanyoknál egyszeri 245 mg dózisú tenofovir-dizoproxil alkalmaztak. A tenofovir farmakokinetikai tulajdonságai nem változtak meg lényegesen a májkárosodásban szenvedő személyek esetében, ami arra utal, hogy ezeknél a személyeknél nincs szükség a dózis módosítására. Az átlagos (% szórástényező) tenofovir  $C_{max}$  értéke az egészséges személyeknél mért 223 (34,8%) ng/ml-rel szemben a közepes mértékű májkárosodásban szenvedőknél 289 (46,0%) ng/ml, súlyos májkárosodásban szenvedőknél 305 (24,8%) ng/ml volt, míg az  $AUC_{0-\infty}$  értéke az egészséges személyeknél mért 2050 (50,8%) ng•h/ml-rel szemben a közepes mértékű májkárosodásban szenvedő alanyoknál 2310 (43,5%) ng•h/ml, súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál 2740 (44,0%) ng•h/ml volt.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

*Emtricitabin:* A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

*Tenofovir-dizoproxil:* A tenofovir-dizoproxilal végzett nem klinikai farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során, amelyeket humán klinikai expozíciós szintekkel megegyező vagy annál magasabb expozíciós szintekkel végeztek, és amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak, a vesére és a csontokra kifejtett toxikus hatást, valamint csökkent szérum foszfátkoncentrációt észleltek. A csontokra kifejtett toxikus hatás osteomalacia (majmokban) és csökkent BMD (patkányokban és kutyákban) formájában jelentkezett. A fiatal felnőtt patkányok és kutyák esetében a csontokra kifejtett toxikus hatás a gyermekgyógyászati vagy felnőtt betegek expozíciójának  $\geq 5$ -szörösénél jelentkezett. A csontokra kifejtett toxikus hatás a fiatal, fertőzött majmok esetében nagyon magas expozíció mellett jelentkezett, subcutan adagolást követően (a betegekben észlelt expozíció  $\geq 40$ -szerese). A patkányokon és majmokon végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény a foszfát bélből történő felszívódásának csökkenéséhez vezetett, ami a csontok BMD-jének másodlagos csökkenését válthatja ki.

A genotoxicitási vizsgálatok pozitív eredményeket mutattak az *in vitro* egér lymphoma vizsgálatban, bizonytalan eredményre vezettek az Ames-tesztben használt egyik törzs esetében, és enyhén pozitív eredményeket mutattak a patkány primer hepatocitákon végzett UDS (*unscheduled DNA synthesis*)-teszt során. Azonban negatívnak bizonyult egy *in vivo* egér csontvelő micronucleus vizsgálatban.

Patkányokon és egereken végzett orális karcinogenitási vizsgálatok mindössze a duodenális tumorok alacsony előfordulási gyakoriságát mutatták ki, az egerek esetében extrém magas dózis mellett. Nem valószínű, hogy ezeknek a tumoroknak humán jelentősége lenne.

Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, egy perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

*Az emtricitabin és a tenofovir-dizoproxil kombinációja:* Az egy hónapig vagy annál kevesebb ideig tartó genotoxicitási vizsgálatok és ismételt dózistoxicitási vizsgálatok szerint a két vegyület kombinációja nem jár a toxikológiai hatások súlyosbodásával a két vegyület külön-külön történő alkalmazásához viszonyítva.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

*Tablettamag:*

Kroszkarmellóz-nátrium (E468)

Laktóz-monohidrát

Magnézium-sztearát (E572)

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Hidegen duzzadó keményítő (gluténmentes)

*Filmbevonat:*

Glicerín-triacetát (E1518)

Hipromellóz (E464)

Indigókármin alumínium lakk (E132)

Laktóz-monohidrát

Titán-dioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyagból készült, polipropilén gyermekbiztos zárással ellátott, 30 db filmtablettát tartalmazó tartály, amely nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 60 filmtabletta (2 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) és 90 filmtabletta (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írország



**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/04/305/001

EU/1/04/305/002

EU/1/04/305/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. február 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. január 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

A nevezett forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles tájékoztatni az Európai Bizottságot az ezen határozat által engedélyezett gyógyszert érintő forgalmazási terveiről.

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a Truvada-t PrEP indikációként felnőtteknek vagy serdülőknek várhatóan felírni/alkalmazni szándékozó minden orvost ellát egy orvosoknak szóló oktatási csomaggal, amely tartalmazza az Alkalmazási előírást, valamint egy megfelelő oktatási füzetet, az alábbiakban részletezettek szerint:

- PrEP oktatási füzet a felíró orvosok számára a következő címmel: „A Truvada-ra vonatkozó, szakorvosoknak szóló fontos biztonsági információk preexpozíciós profilaxis (PrEP) indikáció esetén”
- PrEP ellenőrzőlista a szakorvosok számára
- PrEP oktatási füzet a kockázatnak kitett személy számára a következő címmel: „Truvada-val kapcsolatos fontos információk a humán immundeficiencia vírussal (HIV) való fertőződés kockázatának csökkentésére”
- PrEP emlékeztető kártya

**PrEP oktatási füzet a szakorvosok számára:**

- PrEP céljából felnőtteknél és serdülőknél alkalmazott Truvada-ra vonatkozó legfontosabb biztonságossági információk – emlékeztető
- A HIV-1-fertőzés szempontjából magas kockázatnak kitett személyek azonosítását segítő tényezők – emlékeztető
- Fel nem ismert HIV-1-fertőzésben szenvedő egyéneknél fennálló HIV-1 gyógyszer-rezisztencia kifejlődésének kockázata – emlékeztető
- Az adherenciával, HIV-tesztekkel, vese-, csont- és HBV-státusszal kapcsolatos információkat tartalmaz

**PrEP ellenőrzőlista a szakorvosok számára:**

- Az első viziten és a követés során végzendő vizsgálatok/tanácsadás – emlékeztetők

**PrEP oktatási füzet a kockázatnak kitett személy számára (az orvos biztosítja a betegnek):**

- Tudnivalók a beteg számára a Truvada szedése előtt és alatt a HIV-fertőződés kockázatának csökkentése érdekében – emlékeztetők
- Az ajánlott adagolási útmutató szigorú betartásának fontossága – emlékeztető
- A Truvada szedésére vonatkozó információkat tartalmaz
- A lehetséges mellékhatásokra vonatkozó információkat tartalmaz
- A Truvada tárolására vonatkozó információkat tartalmaz

**PrEP emlékeztető kártya a kockázatnak kitett személy számára (az orvos biztosítja a betegnek):**

- Emlékeztető, hogy követnie kell az adagolási rendet
- Emlékeztető, hogy meg kell jelennie a beütemezett klinikai viziteken

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKESZÖVEGE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Truvada 200 mg/245 mg filmtabletta  
emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

200 mg emtricitabin és 245 mg tenofovir-dizoproxil (ami 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátnak vagy 136 mg tenofovinnak felel meg) filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktóz-monohidrátot tartalmaz, további információért olvassa el a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db filmtabletta.  
60 (2 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.  
90 (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írország

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Truvada [Csak a külső csomagoláson]

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [Csak a külső csomagoláson]

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}  
SN {szám}  
NN {szám}  
[Csak a külső csomagoláson]



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Truvada 200 mg/245 mg filmdoboz emtricitabin/tenofovir-dizoproxil

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Truvada és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Truvada szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Truvada-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Truvada-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Truvada és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

**A Truvada két hatóanyagot, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmaz.** Mindkét hatóanyag *antiretrovirális* gyógyszer, melyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak. Az emtricitabin *nukleozid reverz transzkriptáz gátló*, a tenofovir pedig *nukleotid reverz transzkriptáz gátló*, azonban mindkét hatóanyag általánosan NRTI-ként ismert, melyek akadályozzák egy enzim (a reverz transzkriptáz) normális működését, mely elengedhetetlen a vírus reprodukciójában.

- **A Truvada a humán immundeficiencia vírus-1 (HIV-1) fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer.**
- **A Truvada olyan, 12–18 éves, legalább 35 kg testsúlyú serdülőkorú betegeknél is használatos HIV kezelésére, akiknél a korábban alkalmazott HIV-gyógyszerek már nem hatásosak, vagy mellékhatásokat okoztak.**
  - A HIV-fertőzés kezelésére a Truvada-t mindig más gyógyszerekkel kombinálva kell szedni.
  - A Truvada az ugyanolyan dózisban, külön-külön alkalmazott emtricitabin és tenofovir-dizoproxil helyett alkalmazható.

**Ezzel a gyógyszerrel a HIV-fertőzés nem gyógyítható meg.** A Truvada szedése mellett is kialakulhatnak Önél a HIV-fertőzéshez társuló fertőzések és egyéb betegségek.

- **A Truvada a HIV-1-gyel való fertőződés kockázatának csökkentésére is alkalmazható felnőtteknél, valamint legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél, naponta történő szedéssel, biztonságos szexszel együtt.** A HIV-fertőzés elleni óvintézkedések felsorolását lásd a 2. pontban.

## 2. Tudnivalók a Truvada szedése előtt

**Ne szedje a Truvada-t a HIV kezelésére, vagy a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében, ha allergiás az emtricitabinra, tenofovirra, tenofovir-dizoproxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.**

→ **Ha ez vonatkozik Önre, azonnal keresse fel kezelőorvosát.**

**Mielőtt elkezdené szedni a Truvada-t a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében:**

A Truvada csak akkor csökkentheti a HIV-vel való fertőződés kockázatát, **mielőtt** megfertőződik.

- **A Truvada szedését csak akkor kezdheti el, ha HIV-negatív, hogy csökkentse a HIV-fertőződés kockázatát.** A HIV-fertőzés kizárására tesztet kell végeztetnie. A kockázat csökkentése érdekében csak akkor szedjen Truvada-t, ha igazoltan HIV-negatív. A HIV-fertőzött személyeknek más gyógyszerekkel kombinációban kell szedni a Truvada-t.
- **A nemrégiben kialakult fertőzést sok HIV-teszt nem mutatja ki.** Ha influenzaszerű tüneteket észlel, az arra utalhat, hogy nemrégiben HIV-fertőzést kapott. A HIV-fertőzés tünetei az alábbiak lehetnek:
  - fáradtság
  - láz
  - ízületi vagy izomfájdalom
  - fejfájás
  - hányás vagy hasmenés
  - kiütés
  - éjszakai verejtékezés
  - megnagyobbodott nyirokcsomók a nyakon vagy a lágyékhajlatban
- **Az influenzaszerű tünetekről számoljon be kezelőorvosának,** akár a Truvada-kezelés megkezdését megelőző hónapban, akár a Truvada-kezelés alatt észleli.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

**Mialatt szedi a Truvada-t a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében:**

- Vegye be minden nap a Truvada-t **a kockázat csökkentése érdekében, ne csak akkor, amikor Ön szerint fennáll a HIV-vel való fertőződés kockázata.** Ne hagyja ki a Truvada egyetlen adagját sem, és ne hagyja abba a szedését. A kimaradt adagok növelhetik a HIV-vel való fertőződés kockázatát.
- Végeztessen rendszeresen HIV-tesztet.
- Ha úgy véli, hogy HIV-fertőzést kapott, azonnal tájékoztassa orvosát. Orvosa további tesztekét kérhet annak igazolásához, hogy továbbra is HIV-negatív.
- **Önmagában a Truvada szedése nem feltétlenül akadályozza meg, hogy HIV-fertőzést kapjon.**
  - Mindig kövesse a biztonságos szex gyakorlatát. Használjon óvszert az ondóval, a hüvelyváladékkal és a vérrel való érintkezés csökkentése érdekében.
  - Ne ossza meg másokkal személyes tárgyait, amelyek felületén vér vagy testnedv lehet, például a fogkefét és a borotvapengét.
  - Ne osszon meg másokkal és ne használjon újra tűket és más injekciós vagy gyógyszerbeadáshoz szükséges eszközöket.
  - Végeztessen vizsgálatokat más, nemi úton terjedő fertőző betegségek, például a szifilisz és a kankó irányában is. E fertőzések mellett könnyebben kaphat HIV-fertőzést.

Ha további kérdései vannak a HIV-fertőzés megelőzéséről vagy a HIV másoknak való átadásáról, akkor forduljon orvosához.

**Mialatt szedi a Truvada-t a HIV-fertőzés kezelésére, vagy a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében:**

- **A Truvada hatással lehet a veseműködésére.** A kezelés előtt és alatt kezelőorvosa vérvizsgálatokat kérhet veseműködésének ellenőrzése céljából. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban vesebetegségben szenvedett, illetve ha vizsgálatok veserendellenességre utaltak. A Truvada nem adható olyan serdülőkorú betegeknek, akik vesebetegségben szenvednek. Amennyiben veseproblémái vannak, kezelőorvosa javasolhatja, hogy hagyja abba a Truvada szedését, vagy ha már HIV-fertőzött, ritkábban szedje a Truvada-t. A Truvada szedése nem javasolt súlyos vesebetegség vagy művesekezelés esetén.

- **Beszéljen kezelőorvosával, ha csonttritkulásban (oszteporózis) szenved, anamnézisében csonttörés szerepel vagy csontrendszeri problémái vannak**

**A csontrendszeri problémák** (amelyek tartós vagy romló csontfájdalomként jelentkeznek, és néha csonttörést okoznak) a vesecsatornácska-sejtek károsodásának következtében is előfordulhatnak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél csontfájdalom lép fel vagy csonttörést szenved.

A tenofovir-dizoproxil a csonttömeg csökkenését is okozhatja. A legkifejezettebb csontvesztést olyan klinikai vizsgálatokban tapasztalták, amelyekben a betegeket felerősített hatású proteáz-inhibitorral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxillal kezelték HIV-fertőzés kapcsán.

Összességében a tenofovir-dizoproxilnak a csontok hosszú távú egészségére és a csonttörés jövőbeli kockázatára gyakorolt hatásai felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél bizonytalanok.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegségben, például hepatitiszben szenvedett.** HIV-fertőzött, antiretrovirális szerekkel kezelt májbeteg (például hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzött) betegeknél nagyobb a kockázata a súlyos és potenciálisan halálos szövödményeknek. Ha Ön hepatitisz B- vagy C-fertőzött, orvosa körültekintően határozza meg melyik az Ön számára legjobb kezelési mód.
- **Ismerje meg hepatitisz B-vírus (HBV) státuszát,** mielőtt elkezdi szedni a Truvada-t. Ha HBV-fertőzése van, a Truvada-kezelés megszakítását követően nagy a kockázata a májproblémák kialakulásának, függetlenül attól, hogy HIV-fertőzése is van, vagy sem. Fontos, hogy ne hagyja abba a Truvada szedését, anélkül hogy ezt megbeszélné orvosával: lásd 3. pont, *Ne hagyja abba a Truvada szedését*.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha már elmúlt 65 éves.** A Truvada-t nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeken.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön laktózérzékeny** (lásd *A Truvada laktóz-t tartalmaz* a jelen szakasz későbbi részében).

### **Gyermekek és serdülők**

A Truvada nem alkalmazható 12 éves kor alatti gyermekeknél.

## Egyéb gyógyszerek és a Truvada

**Ne szedje a Truvada-t**, ha már más olyan gyógyszereket szed melyek tartalmazzák a Truvada összetevőit, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt, vagy bármilyen más, olyan vírusellenes gyógyszert, ami tenofovir-alafenamidet, lamivudint vagy adefovir-dipivoxilt tartalmaznak.

Más **gyógyszerek, amelyek vesekárosodást okozhatnak**: különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha olyan gyógyszereket szed, melyek káros hatással lehetnek a veséjére, például:

- aminoglikozidok (bakteriális fertőzés ellen)
- amfotericin B (gombás fertőzés ellen)
- foszkarnet (vírusos fertőzés ellen)
- ganciklovir (vírusos fertőzés ellen)
- pentamidin (fertőzések ellen)
- vankomicin (bakteriális fertőzés ellen)
- interleukin-2 (daganatos betegség kezelésére)
- cidofovir (vírusos fertőzés ellen)
- nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok, csont- vagy izomfájdalom enyhítésére)

Ha más vírusellenes gyógyszert, úgynevezett proteáz inhibitor is szed a HIV kezelésére, kezelőorvosa több vérvizsgálatot rendelhet el veseműködésének gyakoribb ellenőrzése céljából.

**Fontos, hogy szintén tájékoztassa kezelőorvosát arról**, ha ledipasvir/szofoszbuvir, szofoszbuvir/velpataszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir hatóanyagú gyógyszert kap hepatitisz C-vírus-fertőzés kezelésére.

**A Truvada együttes szedése didanozint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel (a HIV-fertőzés kezelésére)**: A Truvada és más, didanozint tartalmazó vírusellenes gyógyszerek együttes szedése a vér didanozinszintjének emelkedéséhez vezethet, és csökkentheti a CD4-sejtek számát. Tenofovir-dizoproxilt és didanozint tartalmazó gyógyszerek egyidejű szedése esetén ritkán hasnyálmirigy-gyulladásról és tejsavas acidózisról (túl sok tejsav a vérben) – mely néha halálos kimenetelű – számoltak be. Kezelőorvosa alaposan meg fogja fontolni, hogy Ön kezelhető-e tenofovir és didanozin kombinációjával.

→ **Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát**, ha ilyen gyógyszereket szed. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

## A Truvada egyidejű bevétele étellel és itallal

- Hacsak lehet, a Truvada-t étkezés közben kell bevenni.

## Terhesség és szoptatás

**Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.**

Ha terhessége ideje alatt Truvada-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek édesanyjuk a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV-fertőzés elleni védelemmel járó előnyök jelentősebbek, mint a mellékhatások veszélye.

- **Ne szoptasson a Truvada-kezelés ideje alatt.** Ezt azért szükséges betartani, mert ennek a gyógyszernek a hatóanyaga átjut az emberi anyatejbe.

- A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.**

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Truvada szédülést okozhat. Amennyiben a Truvada alkalmazása során szédül, **tilos gépjárművet vezetnie** és gépekkel munkát végeznie.

### **A Truvada laktóz-t tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **A Truvada nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Truvada-t?**

- **A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.** Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **A Truvada ajánlott adagja a HIV kezelésére:**

- **Felnőtteknél** napi 1 tablettát. Hacsak lehet, a gyógyszert étkezés közben kell bevenni.
- **12 és 18 év közötti, legalább 35 kg testsúlyú serdülőknél:** napi 1 tablettát, amelyet lehetőség szerint étkezés közben kell bevenni.

### **A HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében a Truvada ajánlott adagja:**

- **Felnőtteknél** napi 1 tablettát, amelyet lehetőség szerint étkezés közben kell bevenni.
- **Legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű serdülőknél:** naponta egy tablettát, ha csak lehet, akkor étkezéssel.

Ha nehezen nyel, egy kanál hegyével szétörheti a tablettát. Utána a port keverje össze körülbelül 100 ml (fél pohár) vízzel, narancslével vagy szőlőlével, és azonnal igya meg.

- **Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot vegye be.** Így biztosítható gyógyszerének teljes hatékonysága, illetve csökkenthető a kezeléssel szembeni rezisztencia kialakulásának veszélye. Az adagot csak kezelőorvosa utasítására változtassa meg.
- **Ha HIV-fertőzését kezelik,** kezelőorvosa más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt írja fel a Truvada-t. Kérjük, olvassa el a többi antiretrovirális gyógyszer betegtájékoztatójában, hogyan kell szedni azokat a gyógyszereket.
- **Ha Ön a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében szedi a Truvada-t,** akkor minden nap vegye be a Truvada-t, ne csak akkor, amikor úgy gondolja, hogy HIV-fertőzést kaphat.

Ha kérdései vannak a HIV-fertőzés megelőzéséről, vagy a HIV másoknak való átadásának megelőzéséről, akkor forduljon kezelőorvosához.

### **Ha az előírtnál több Truvada-t vett be**

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiségű Truvada-t vett be, forduljon tanácsért kezelőorvosához, vagy a legközelebbi sürgősségi osztályhoz. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

### **Ha kihagy egy adagot**

Fontos, hogy ne hagyja ki a Truvada egyetlen adagját sem.

- **Ha a Truvada szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül észreveszi**, akkor vegye be a tablettát minél hamarabb, lehetőleg étkezés közben. Majd vegye be a következő adagot a szokásos időpontban.
- **Ha a Truvada szokásos bevételi időpontja után 12 órával vagy később veszi észre**, akkor ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot, lehetőleg étkezés közben.

**Amennyiben hányt a Truvada bevitelétől számított egy órán belül**, vegyen be egy másik tablettát. Nem kell bevennie másik tablettát, ha több mint egy órával a Truvada bevétele után lett rosszul.

### **Ne hagyja abba a Truvada szedését**

- **Ha HIV-fertőzés kezelésére szedi a Truvada-t**, a kezelés megszakítása csökkentheti a kezelőorvosa által javasolt HIV-ellenes kezelés hatásosságát.
- **Ha a HIV-vel való fertőződés kockázatának csökkentése érdekében szedi a Truvada-t**, ne hagyja abba a Truvada szedését, és ne hagyjon ki egyetlen adagot sem. A Truvada szedésének abbahagyása vagy az adagok kimaradása növelheti a HIV-vel való fertőződés kockázatát.
  - **Ne hagyja abba a Truvada szedését, anélkül hogy beszélne orvosával.**
- **Amennyiben hepatitisz B-fertőzése van**, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg a Truvada-kezelést anélkül, hogy először tájékoztatná kezelőorvosát. A kezelés befejezése után akár hónapokig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Néhány, előrehaladott májbetegségben vagy májzsugorodásban szenvedő beteg esetén nem javasolt a kezelés megszakítása, mert ez a hepatitisz súlyosbodásához vezethet, ami akár életveszélyes is lehet.
  - **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát** az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlelt, ha ezek a tünetek a hepatitisz B tüneteire emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

## Lehetséges súlyos mellékhatások:

- **Tejsavas acidózis** (túlzott mennyiségű tejsav a vérben), egy ritka, de potenciálisan életveszélyes mellékhatás. Tejsavas acidózis gyakrabban fordul elő nőknél, különösen túlsúly esetén, valamint májbetegségben szenvedő embereknél. A tejsavas acidózis jelei az alábbiak lehetnek:
    - mély és gyors légzés
    - álmoság
    - hányinger, hányás
    - hasfájás
- **Ha úgy gondolja, hogy tejsavas acidózisa van, azonnal forduljon orvoshoz.**
- **Gyulladás vagy fertőzés tünetei.** Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek korábban opportunist fertőzése (a gyenge immunrendszerű személyeknél előforduló fertőzés) volt, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után megjelenhetnek a korábbi fertőzéssel járó gyulladás tünetei. Ezeket a tüneteket vélhetően az okozhatja, hogy a szervezet által adott immunválasz jobb, ami lehetővé teszi, hogy a szervezet küzdjön a fertőzésekkel szemben, amelyek nyilvánvaló tünetek nélkül is fennállhattak.
  - **Autoimmun betegségek**, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg, szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdése után. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Figyeljen a fertőzések tüneteire és az egyéb tünetekre, mint például:
    - izomgyengeség
    - a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeség
    - szívdobogásérzés, remegés vagy hiperaktivitás
- **Ha ilyen vagy más, gyulladásra illetve fertőzésre utaló tüneteket észlel, azonnal forduljon orvoshoz.**

## Lehetséges mellékhatások:

### Nagyon gyakori mellékhatások

(10 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- hasmenés, hányás, hányinger,
- szédülés, fejfájás,
- kiütés,
- gyengeség.

Vizsgálatokkal kimutatható még:

- a vér foszfáttartalmának csökkenése
- emelkedett kreatin-kináz-szint

### Gyakori mellékhatások

(10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fájdalom, hasfájás
- alvászavar, szokatlan álmok
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet, puffadás, bélgázképződés
- kiütések (többek között vörös foltok, vagy gennyes pörsenések, esetenként hólyagos vagy duzzanattal járó kiütések), amelyek allergiás reakcióra utalhatnak, viszketés, bőrszínváltozások, köztük sötétebb bőrfoltok kialakulása
- más allergiás reakciók, mint például sípóló légzés, duzzanat vagy kábultság
- csonttömeg-vesztés



*Vizsgálatokkal kimutatható még:*

- alacsony fehérvérsejtszám (a csökkent fehérvérsejtszám hajlamosabbá teheti Önt a különböző fertőzésekre)
- emelkedett triglicerid- (zsírsavak), epefesték- vagy cukorszint a vérben
- máj- és hasnyálmirigy-problémák

### **Nem gyakori mellékhatások**

*(100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)*

- hasnyálmirigy-gyulladás okozta hasi fájdalom
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám)
- az izomszövet szétesése, izomfájdalom, izomgyengeség, amit a vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása okozhat

*Vizsgálatokkal kimutatható még:*

- a vér káliumszintjének csökkenését
- emelkedett kreatininszintet az Ön vérében
- a vizelet megváltozását

### **Ritka mellékhatások**

*(1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)*

- laktácacidózis (lásd *Lehetséges súlyos mellékhatások*)
- zsírmáj
- sárga bőr és szemek, viszketés, a máj gyulladása okozta hasi fájdalom
- vesegyulladás, fokozott vizeletürítés és szomjúság, veseelégtelenség, a vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása.
- csontlágylulás (melyet csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet)
- hátfájás, amit veseprobléma okoz

A vesecsatornácskák sejtjeinek károsodása az izomszövet szétesésével, csontlágylással (melyet csontfájdalom kísér, és néha csonttöréshez vezet), izomfájdalommal, izomgyengeséggel és a vér kálium- vagy foszfátszintjének csökkenésével járhat.

➔ **Ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli, vagy ha bármelyik mellékhatás súlyossá válik, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.**

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert.

- **Csontrendszeri problémák.** Kombinált antiretrovirális terápiában, például Truvada-kezelésben részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett *oszteonekrózis* (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos kockázati tényezői közé tartozik többek között az ilyen típusú gyógyszerek hosszú ideig történő szedése, kortikoszteroidok szedése, az alkoholfogyasztás, a nagyon gyenge immunrendszer és a túlsúly. Az oszteonekrózis tünetei:

- ízületi merevség
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén)
- mozgási nehézség

➔ **Ha e tünetek bármelyikét tapasztalja, jelezze kezelőorvosának.**

A HIV-ellenes kezelés alatt megemelkedhet a testtömeg, valamint a vérzsír-, illetve vércukorszint. Ez részben az egészségi állapot javulásával és az életmód változásával kapcsolatos, a vérzsírok esetében pedig néha magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel állhat összefüggésben. Orvosa megvizsgálja ezeket a változásokat.

### **Gyermekeknél felmerülő egyéb mellékhatások**

- Az emtricitabinnal kezelt gyermekeknél nagyon gyakori a bőrszíneződés, beleértve
  - a bőrfelületen megjelenő sötét foltokat.

- A gyermekeknél gyakran fordul elő az alacsony vörösvértestszám (vérszegénység),
  - emiatt a gyermek fáradékony lehet vagy légszomj alakulhat ki.

→ **Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, tájékoztassa kezelőorvosát.**

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Truvada-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Truvada?**

- **A készítmény hatóanyagai** az *emtricitabin* és a *tenofovir-dizoproxil*. A Truvada filmtabletta 200 mg emtricitabint és 245 mg tenofovir-dizoproxilt tartalmaz (ami 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátnak vagy 136 mg tenofovirként felel meg).
- **Egyéb összetevők** a kroszkarmellóz-nátrium (E468), glicerin-triacetát (E1518), hipromellóz (E464), indigókármin alumínium lakk (E132), laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát (E572), mikrokristályos cellulóz (E460), hidegen duzzadó keményítő (gluténmentes) és titán-dioxid (E171).

### **Milyen a Truvada külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Truvada filmtabletta kék színű, kapszula alakú tabletták, amelynek egyik oldalán a „GILEAD” felirat, a másik oldalán a „701” szám szerepel. A Truvada filmtabletta 30 db tablettát tartalmazó tartályban kapható. Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, amit a tabletták védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály, 60 filmtabletta (2 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) és 90 filmtabletta (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írország

**Gyártó:**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Gilead Sciences 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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 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

**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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma.**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

#### **IV. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az emtricitabinra / tenofovir-dizoproxilra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a PRAC a következő tudományos következtetésekre jutott:

Tekintettel a csontsűrűség-csökkenésre vonatkozó, klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból és spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokra, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az ok-okozati összefüggés az emtricitabin / tenofovir-dizoproxil és a csontsűrűség csökkenése között legalább észszerű lehetőség. Továbbá a PRAC úgy ítéli meg, hogy a csontra gyakorolt hatásokra vonatkozó jelenlegi figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket tovább kell hangsúlyozni. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az emtricitabint / tenofovir-dizoproxilt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC javaslatának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és a javaslat indoklásával.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

Az emtricitabinra / tenofovir-dizoproxilra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az emtricitabint / tenofovir-dizoproxilt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.