

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Truvada 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (kas atitinka 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato arba 136 mg tenofoviro).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje tabletėje yra 91 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Mėlyna, kapsulės formos plėvele dengta 19 mm x 8,5 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta „GILEAD“, o kitoje pusėje – „701“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ŽIV-1 infekcijos gydymas

Truvada skirtas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems gydyti skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Truvada taip pat skirtas ŽIV-1 infekuotiems paaugliams, kuriems dėl atsparumo nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) arba toksinio poveikio negalima skirti pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Priešeksponicinė profilaktika (PrEP)

Truvada kartu su saugesnių lytinių santykių praktikavimu skirtas vartoti prieš ekspoziciją profilaktiškai, siekiant sumažinti užsikrėtimo lytiniu keliu plintančia ŽIV-1 infekcija riziką didelės rizikos grupės suaugusiems ir paaugliams (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Truvada turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

Dozavimas

ŽIV gydymas suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg: viena tabletė vieną kartą per parą.

ŽIV profilaktika suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg: viena tabletė vieną kartą per parą.

Galima skirti atskirų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio preparatų, skirtų ŽIV-1 infekcijai gydyti, jeigu reikia nutraukti gydymą vienu iš Truvada komponentų arba koreguoti jo dozę. Žiūrėkite šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Jeigu po praleistos Truvada dozės praėjo ne daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, reikia praleistą Truvada dozę suvartoti kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu po praleistos Truvada dozės praėjo daugiau kaip 12 valandų bei netrukus reikės vartoti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima; reikia vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 1 valandą nuo Truvada vartojimo vengiama, reikia suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu vengiama praėjus daugiau kaip 1 valandai nuo Truvada vartojimo, antros dozės vartoti negalima.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai: koreguoti dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas: emtricitabinas ir tenofoviras yra šalinami pro inkstus, todėl jų koncentracija padidėja, jeigu inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Suaugusieji, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Truvada asmenims, kurių kreatinino klirensas (KrKl) yra < 80 ml/min., galima skirti tik tuomet, jei galima naudoti viršijama galimą riziką. Žr. 1 lentelę.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos suaugusiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi

	ŽIV-1 infekcijos gydymas	Priešeksponicinė profilaktika
Lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 50–80 ml/min.)	Remiantis ribotais klinikinių tyrimų duomenimis, vartojama vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).	Riboti klinikinių tyrimų duomenys patvirtino, kad ŽIV-1 neinfekuotiems asmenims, kurių KrKl 60–80 ml/min., galima vartoti vieną kartą per parą. Nerekomenduojama vartoti ŽIV-1 neinfekuotiems asmenims, kurių KrKl < 60ml/min., nes vartojimas šiai populiacijai neištirtas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).
Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30–49 ml/min.)	Remiantis emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vienkartinės dozės farmakokinetikos duomenų modeliavimu ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems su įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, rekomenduojama vartoti kas 48 valandas (žr. 4.4 skyrių).	Nerekomenduojama vartoti šios populiacijos žmonėms.
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.) ir hemodializuojami pacientai	Vartoti nerekomenduojama, nes vartojant sudėtinę tabletę negalima tinkamai sumažinti dozės.	Šiai populiacijai vartoti nerekomenduojama.

Vaikai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Jaunesniems kaip 18 metų amžiaus asmenims, turintiems inkstų funkcijos sutrikimų, vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas: pacientams, turintiems kepenų funkcijos sutrikimų, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Truvada saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Pageidautina vartoti Truvada su maistu.

Plėvele dengtą tabletę galima sutrinti ir sumaišyti maždaug su 100 ml vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių ir nedelsiant išgerti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Skyrimas priešekspozicinei profilaktikai asmenims, kurie yra užsikrėtę ŽIV-1 arba apie kurių užsikrėtimą nėra žinoma.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, turintys ŽIV-1 padermių su mutacijomis

Truvada reikia vengti skirti antiretrovirusinį gydymą gavusiems pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija (žr. 5.1 skyrių).

Bendroji užsikrėtimo ŽIV-1 infekcijomis profilaktikos strategija

Truvada ne visada veiksmingai apsaugo nuo užsikrėtimo ŽIV-1. Kiek laiko prašina nuo gydymo Truvada pradžios iki apsaugos pradžios, nežinoma.

Truvada priešekspozicinei profilaktikai galima vartoti tik kaip dalį bendrosios užsikrėtimo ŽIV-1 profilaktikos strategijos, į kurią dar įeina kitos ŽIV-1 profilaktikos priemonės (pvz., pastovus ir teisingas prezervatyvų naudojimas, žinojimas apie užsikrėtimą ŽIV-1, reguliarius tyrimasis dėl kitų lytiškai plintančių infekcijų).

Rezistentiškumo rizika dėl neaptiktos ŽIV-1 infekcijos

Truvada galima skirti užsikrėtimo ŽIV-1 rizikai sumažinti tik tiems asmenims, kuriems patvirtinta, jog jie nėra užsikrėtę ŽIV (žr. 4.3 skyrių). Jeigu Truvada vartojama priešekspozicinei profilaktikai, reikia reguliariai ir dažnai (pvz., ne rečiau kaip kas 3 mėnesius) atliekant sudėtinį antigenų / antikūnų tyrimą tikrinti, siekiant patvirtinti, kad asmenys vis dar nėra užsikrėtę ŽIV.

Vien tik Truvada nesudaro viso ŽIV-1 gydymo režimo, o vien Truvada vartojantiems pacientams, turintiems neaptiktą ŽIV-1 infekciją, atsirado rezistentiškų ŽIV-1 mutacijų.

Jeigu yra klinikinių simptomų, atitinkančių ūminę virusinę infekciją, ir įtariama, kad neseniai (< 1 mėn.) galėjo būti kontaktas su ŽIV-1, reikia atidėti Truvada vartojimą bent vienam mėnesiui ir prieš pradėdant vartoti Truvada priešekspozicinei profilaktikai reikia pakartotinai įsitikinti, jog asmuo nėra užsikrėtęs ŽIV-1.

Nurodymų laikymosi svarba

Truvada veiksmingumas mažinant užsikrėtimo ŽIV-1 riziką stipriai susijęs su nurodymų laikymusi, ką patvirtina išmatuojama vaisto koncentracija kraujyje (žr. 5.1 skyrių). ŽIV-1 neužsikrėtusiems asmenims reikia dažnai primygtinai nurodyti griežtai laikytis rekomenduojamo Truvada kasdienio dozavimo režimo.

Pacientai, infekuoti hepatito B ar C virusu

ŽIV-1 infekuoti, lėtiniu hepatitu B ar C sergantys ir antiretrovirusinį gydymą gaunantys pacientai turi padidėjusią riziką pasireikšti sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms kepenims, kurios gali būti mirtinos. Jei pacientas yra infekuotas ir hepatito B virusu (HBV) arba hepatito C virusu (HCV), gydytojas turi vadovautis priimtais ŽIV infekcijos gydymo nurodymais.

Truvada saugumas ir veiksmingumas vartojant priešekspozicinei profilaktikai pacientams, sergantiems HBV ar HCV infekcijomis, neištirti.

Jeigu tuo pat metu yra skiriamas antivirusinis hepatito B ar C gydymas, žiūrėkite šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas. Taip pat žr. toliau poskyrį „*Vartojimas kartu su ledipasviru ir sofosbuviru arba sofosbuviru ir velpatasviru*“.

Tenofoviras dizoproksilis skirtas HBV gydyti, o farmakodinamikos tyrimų metu nustatytas emtricitabino veiksmingumas prieš HBV, tačiau Truvada saugumas ir veiksmingumas lėtine HBV infekcija sergantiems pacientams specialiai neiširti.

Nutraukus gydymą Truvada pacientams, kurie yra infekuoti HBV, gali pasireikšti sunkių hepatito paūmėjimo atvejų. Mažiausiai kelis mėnesius po gydymo Truvada nutraukimo HBV infekuotus pacientus reikia atidžiai stebėti atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus. Esant poreikiui, hepatito B gydymas turi būti atnaujinamas. Pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes po gydymo pasireiškiantis hepatito paūmėjimas gali sukelti kepenų veiklos nepakankamumą.

Kepenų ligos

Truvada saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems sunkiomis kepenų ligomis, neiširti. Pacientams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, tenofoviro farmakokinetika buvo tirta ir nustatyta, kad dozės koreguoti nereikia. Emtricitabino farmakokinetika pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, tirta nebuvo. Tačiau, remiantis minimaliu emtricitabino metabolizmu kepenyse ir jo šalinimu pro inkstus, mažai tikėtina, kad sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu pacientams reikėtų koreguoti Truvada dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), dažniau pasitaiko kepenų funkcijos sutrikimų, todėl reikia atitinkamai sekti jų būklę. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti dėl laikino ar visiško gydymo nutraukimo.

Poveikis inkstams ir kaulams suaugusiesiems

Poveikis inkstams

Emtricitabinas ir tenofoviras daugiausiai šalinami pro inkstus, juos filtruojant glomeruluose ir aktyviai sekretuojant inkstų kanalėliuose. Vartojant tenofovirą dizoproksilį buvo nustatyta inkstų funkcijos nepakankamumo, inkstų funkcijos sutrikimo, padidėjusio kreatinino kiekio, hipofosfatemijos ir proksimalinės tubulopatijos (įskaitant Fanconi sindromą) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Prieš pradėdant vartoti Truvada ŽIV-1 infekcijai gydyti arba priešekspozicinei profilaktikai, rekomenduojama visiems asmenims apskaičiuoti kreatinino klirensą.

Asmenims, kuriems nėra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, rekomenduojama inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) tirti po dviejų – keturių vartojimo savaičių, po trijų vartojimo mėnesių ir paskui kas tris – šešis mėnesius.

Asmenims su inkstų funkcijos sutrikimo rizika reikalingas dažnesnis inkstų funkcijos stebėjimas.

Taip pat žr. toliau poskyrį „*Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais*“.

Inkstų funkcijos sutrikimų gydymas ŽIV-1 infekuotiems pacientams

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra $< 1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja iki < 50 ml/min. bet kuriam pacientui, gaunančiam Truvada, vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai iširti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje bei gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių apie proksimalinę tubulopatiją). Jeigu paciento kreatinino klirensas sumažėja iki < 50 ml/min. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja iki $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l), reikia nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą Truvada. Nuspręsti dėl

poreikio nutraukti gydymą Truvada taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Truvada saugumas inkstams buvo tiriamas tik labai ribotam skaičiui ŽIV-1 infekuotų pacientų, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi (kreatinino klirensas < 80 ml/min.). ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 30–49 ml/min., rekomenduojama koreguoti dozavimo intervalą (žr. 4.2 skyrių). Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad ilgesnis dozavimo intervalas nėra optimalus ir gali padidinti toksinį poveikį bei sąlygoti netinkamą atsaką. Be to, atliekant nedidelį klinikinį tyrimą pacientų pogrupyje su kreatinino klirensu nuo 50 iki 60 ml/min., kuriems tenofoviro dizoprosilio bei emtricitabino derinys buvo skiriamas kas 24 valandas, nustatyta 2–4 kartus didesnė tenofoviro ekspozicija ir inkstų funkcijos pablogėjimas (žr. 5.2 skyrių). Todėl atvejais, kai Truvada skiriama pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 60 ml/min., reikia nuodugniai įvertinti naudos ir rizikos santykį bei atidžiai stebėti inkstų funkciją. Be to, reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą tiems Truvada gydomiems pacientams, kuriems laikotarpis tarp atskirų dozių vartojimo yra ilgesnis. Truvada nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), bei pacientams, kuriems reikalinga hemodializė, nes vartojant sudėtinę tabletę negalima tinkamai sumažinti dozės (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimų gydymas, kai vaisto skiriama priešekspozicinei profilaktikai

Truvada tyrimų su ŽIV-1 neinfekuotais asmenimis, kurių kreatinino klirensas yra < 60 ml/min., neatlikta, todėl šis vaistas nerekomenduojamas šios populiacijos žmonėms. Jeigu fosfatų kiekis serume yra $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja iki < 60 ml/min. bet kuriam asmeniui, gaunančiam Truvada priešekspozicinei profilaktikai, vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai ištirti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių apie proksimalinę tubulopatiją). Jeigu asmens kreatinino klirensas sumažėja iki < 60 ml/min. ar fosfatų kiekis serume sumažėja iki $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), reikia nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą Truvada. Nuspręsti dėl poreikio nutraukti Truvada vartojimą taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Poveikis kaulams

Kaulų pokyčiai, pavyzdžiui, osteomaliacija, galinti pasireikšti nuolatinio ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir retais atvejais galinti prisidėti prie lūžių, gali būti siejami su tenofoviro dizoprosilio sukelta proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu įtariami arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į atitinkamą specialistą patarimo.

ŽIV-1 infekcijos gydymas

Atsitiktinių imčių kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kurie truko iki 144 savaičių, skiriant tenofovirą dizoprosilį ŽIV arba HBV infekuotiems pacientams, stebėtas kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimas. Šis KMT sumažėjimas paprastai pagerėjo, nutraukus gydymą.

Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas tenofoviru dizoprosiliu kaip dalis gydymo sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Apskritai, atsižvelgiant į su tenofoviru dizoprosiliu siejamus kaulų pokyčius ir tai, kad ilgalaikių duomenų apie tenofoviro dizoprosilio įtaką kaulų sveikatai ir lūžių rizikai nepakanka, osteoporoze sergantiems arba kaulų lūžių patyrusiems pacientams reikia apsvarstyti galimybę skirti kitą gydymą.

Priešekspozicinė profilaktika

Klinikiniuose tyrimuose su ŽIV-1 neinfekuotais asmenimis nustatytas nedidelis KMT sumažėjimas. Tyrime, kuriame dalyvavo 498 vyrai, pacientams, kasdien profilaktiškai vartojusiems Truvada ($n = 247$), vidutinis klubų, stuburo, šlaunikaulio kaklelio ir šlaunikaulio gūbrio KMT pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės siekė nuo $-0,4\%$ iki $-1,0\%$, palyginti su placebo ($n = 251$).

Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijai

Ilgalaikis tenofoviro dizoproksilio poveikis inkstams ir kaulams gydant ŽIV-1 infekciją vaikų populiacijoje ir Truvada poveikis inkstams ir kaulams, kai jo skiriama neinfekuotiems paaugliams priešekspozicinei profilaktikai, kelia tam tikrų abejonių (žr. 5.1 skyrių). Be to, negalima visiškai užtikrinti, kad nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą ŽIV-1 gydymui arba nutraukus Truvada vartojimą priešekspozicinei profilaktikai toksinis poveikis inkstams išnyks.

Siekiant įvertinti Truvada vartojimo ŽIV-1 infekcijos gydymui arba priešekspozicinei profilaktikai naudos ir rizikos santykį, parinkti tinkamą stebėjimą gydymo metu (įskaitant sprendimą nutraukti gydymą) ir svarstant papildomo gydymo poreikį konkrečiu atveju, rekomenduojama taikyti daugiadalykį metodą.

Vartojant Truvada priešekspozicinei profilaktikai, per kiekvieną vizitą reikia iš naujo įvertinti, ar asmenims vis dar yra didelė ŽIV-1 infekcijos rizika. Būtina palyginti ŽIV-1 infekcijos riziką ir galimą poveikį inkstams bei kaulams vartojant Truvada ilgą laiką.

Poveikis inkstams

Gauta pranešimų apie klinikiniam tyrimo GS-US-104-0352 ŽIV-1 infekuotiems vaikams nuo 2 iki < 12 metų pasireiškusias nepageidaujamas inkstų reakcijas, susijusias su proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Prieš pradėdant vartoti Truvada ŽIV-1 gydymui arba priešekspozicinei profilaktikai reikia įvertinti inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) ir ją stebėti vaisto vartojimo metu, kaip ir suaugusiesiems (žr. pirmiau).

Inkstų funkcijos sutrikimų gydymas

Patvirtinus, kad fosfatų kiekis serume yra < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), bet kuriam pacientui vaikui, gaunančiam Truvada, vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai iširti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių apie proksimalinę tubulopatiją). Jeigu įtariami arba aptinkami inkstų pokyčiai, reikia kreiptis į nefrologą dėl galimo Truvada vartojimo nutraukimo. Nuspręsti dėl poreikio nutraukti Truvada vartojimą taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Skirimas kartu ir toksinio poveikio inkstams rizika

Taikomos tokios pačios rekomendacijos kaip suaugusiesiems (žr. poskyrį „Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais“ toliau).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Jaunesniems kaip 18 metų asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Truvada vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių). Gydymo Truvada negalima pradėti pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir reikia nutraukti pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutriko vartojant Truvada.

Poveikis kaulams

Dėl tenofoviro dizoproksilio vartojimo gali sumažėti KMT. Su tenofoviro dizoproksilio poveikiu susijusių KMT pokyčių įtaka ilgalaikiai kaulų sveikatai ir būsimų kaulų lūžių rizikai nėra aiški (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu įtariami arba aptinkami kaulų pokyčiai bet kuriam Truvada vartojančiam pacientui vaikui, reikia kreiptis į endokrinologą ir (arba) nefrologą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Tiriant lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje reikia vadovautis nustatytomis ŽIV gydymo gairėmis. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir / ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius sąlyginai patogeniškus ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias klinikoines būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tai gali būti citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir / arba židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Oportunistinės infekcijos

ŽIV-1 infekuotiems pacientams, vartojantiems Truvada ar bet kokią kitą antiretrovirusinį vaistą, gali ir toliau vystytis oportunistinės infekcijos ar kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl tokių pacientų klinikinę būklę turi atidžiai stebėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius su ŽIV infekcija susijusiomis ligomis.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Vartojimas kartu su kitais vaistinėmis preparatais

Reikia vengti skirti Truvada kartu su nefrotoksineis vaistais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti (žr. 4.5 skyrių). Jeigu yra būtina skirti kartu su nefrotoksineis vaistinėmis preparatais, inkstų funkciją reikia stebėti kas savaitę.

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviru dizoprosiliumi ir kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, nustatyti ūminio inkstų nepakankamumo atvejai. Jei Truvada skiriamas kartu su NVNU, reikia tinkamai stebėti inkstų funkciją.

Didesnė inkstų funkcijos sutrikimo rizika nustatyta ŽIV-1 infekuotiems pacientams, vartojantiems tenofovirą dizoprosiliumi kartu su ritonaviru arba kobicistatu sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Šiems pacientams reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių). ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, tenofovirą dizoprosiliumi vartojimą kartu su sustiprintu proteazių inhibitoriumi reikia atidžiai įvertinti.

Truvada negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofovirą dizoprosiliumi, tenofovirą alafenamido ar kitų citidino analogų, tokių kaip lamivudinas (žr. 4.5 skyrių). Truvada negalima vartoti kartu su adefoviro dipivoksiliumi.

Vartojimas kartu su ledipasviru ir sofosbuviru, sofosbuviru ir velpatasviru arba sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru

Nustatyta, kad vartojant tenofovirą dizoprosiliumi kartu su ledipasviru / sofosbuviru, sofosbuviru / velpatasviru arba sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru padidėja tenofovirą dizoprosiliumi koncentracija plazmoje, ypač kartu taikant ŽIV gydymo schemą, į kurią įeina tenofoviras dizoprosiliumis ir farmakokinetiką stiprinanti medžiaga (ritonaviras arba kobicistatas).

Tenofovirą dizoprosiliumi saugumas kartu vartojant ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą ir farmakokinetiką stiprinančią medžiagą neištirtas. Reikia apsparstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su vartojimu kartu, ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų disfunkcijos rizika. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą kartu su tenofoviru dizoprosiliumi ir sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi, nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofoviru dizoprosiliumi.

Tenofovirą dizoprosiliumi ir didanozino vartojimas kartu

Tenofovirą dizoprosiliumi ir didanozino kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Gydymas trimis nukleozidais

Esama pranešimų apie dažno virusologinio gydymo neefektyvumo ir atsparumo atsiradimo ankstyvoje stadijoje atvejus, tenofoviru dizoprosiliumi gydant ŽIV-1 infekuotus pacientus vieną kartą per parą kartu su lamivudinu ir abakaviru, taip pat kartu su lamivudinu ir didanozinu. Lamivudinas ir emtricitabinas struktūriškai labai panašūs, taip pat panaši šių dviejų medžiagų farmakokinetika ir farmakodinamika. Todėl tos pačios problemos gali pasireikšti ir vartojant Truvada kartu su trečiuoju nukleozidų analogu.

Senyvi pacientai

Truvada poveikis vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims tirtas nebuvo. Vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija, todėl Truvada skirti senyviems asmenims reikia atsargiai.

Pagalbinės medžiagos

Truvada sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Truvada sudėtyje yra emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, todėl visos vaistų tarpusavio sąveikos, nustatytos kiekvienai iš šių medžiagų individualiai, gali pasireikšti ir vartojant Truvada. Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Kartu vartojamų emtricitabino ir tenofoviro, lyginant su vartojamais atskirai, farmakokinetikos pokyčių esant pastoviai koncentracijai nebuvo.

In vitro ir klinikiniai farmakokinetinės sąveikos tyrimų rezultatai parodė, kad su CYP450 veikimu susijusios emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų sąveikos galimybė yra maža.

Kartu vartoti nerekomenduojama

Truvada negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro alafenamido arba su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas (žr. 4.4 skyrių). Truvada negalima vartoti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Didanozinas: Truvada ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių ir 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus: kadangi emtricitabinas ir tenofoviras pirmiausiai šalinami per inkstus, todėl Truvada vartojimas kartu su inkstų funkciją slopinančiais ir dėl aktyvios kanalėlių sekrecijos konkuruojančiais vaistais (pvz., cidofoviru) gali padidinti emtricitabino, tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume.

Reikia vengti skirti Truvada kartu su nefrotoksinais vaistais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Kai kurie tokių vaistų pavyzdžiai: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

Kita sąveika

sąveikos tarp Truvada ar atskiros (-ų) jo sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) ir kitų vaistinių preparatų yra žemiau pateiktoje 2 lentelėje. Joje naudojamos santrumpos: padidėjimas - „↑“, sumažėjimas - „↓“, jei pokyčio nebuvo - „↔“, du kartus per parą „b.i.d.“ ir vieną kartą per parą - „q.d.“. Jei yra žinomas, skliausteliuose pateikiamas ir 90 % pasikliautinis intervalas.

2 lentelė. Truvada ar atskiros (-ų) jo sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
ANTIINFECINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras / ritonaviras / tenofoviras dizoproksilis (245 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 iki ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 iki ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 iki ↑ 10) Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Atazanaviras / ritonaviras / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Darunaviras / ritonaviras / tenofoviras dizoproksilis (245 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Darunaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras / ritonaviras / emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Lopinaviras / ritonaviras / tenofoviras dizoproksilis (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviras / ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % (nuo ↑ 25 iki ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (nuo ↑ 37 iki ↑ 66)	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Lopinaviras / ritonaviras / emtricitabinas	Sąveika netirta.	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviru dizoproksiliu 245 mg dozėmis)
NATI		
Didanozinas / tenofoviras dizoproksilis	Kartu vartojant tenofoviru dizoproksiliu ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	Nerekomenduojama kartu vartoti Truvada ir didanozino (žr. 4.4 skyrių).
Didanozinas / emtricitabinas	Sąveika netirta.	Padidėjusi sisteminė didanozino ekspozicija gali padidinti su didanozino vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką. Retai buvo pranešimų apie pankreatito ir laktatacidozės atvejus, iš kurių keli buvo mirtini. Kartu vartojant tenofovirą dizoproksiliu ir 400 mg didanozino dozę kasdien, buvo stebimas reikšmingas CD4 ląstelių kiekio sumažėjimas, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl ko didėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino kiekis. Skiriant iki 250 mg sumažintą didanozino dozę kartu su tenofoviru dizoproksiliu, buvo dažnai stebimas virusologinis neefektyvumas keliuose išbandytuose ŽIV-1 infekcijos gydymo deriniuose.
Lamivudinas / tenofoviras dizoproksilis	Lamivudinas: AUC: ↓ 3 % (nuo ↓ 8 iki ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (nuo ↓ 44 iki ↓ 12) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 15 iki ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (nuo ↓ 96 iki ↑ 108) C _{min} : NA	Lamivudino ir Truvada kartu vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Efavirenas / tenofoviras dizoproksilis	Efavirenas: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 7 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 2) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↓ 1 % (nuo ↓ 8 iki ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (nuo ↓ 6 iki ↑ 22) C _{min} : NA	Efavireno dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
ANTIINFЕКCINIAI		
Antivirusinės medžiagos nuo hepatito B viruso (HBV)		
Adefoviro dipivoksilis / tenofoviras dizoproksilis	Adefoviro dipivoksilis: AUC: ↓ 11 % (nuo ↓ 14 iki ↓ 7) C_{max}: ↓ 7 % (nuo ↓ 13 iki ↓ 0) C_{min}: NA Tenofoviras: AUC: ↓ 2 % (nuo ↓ 5 iki ↑ 0) C_{max}: ↓ 1 % (nuo ↓ 7 iki ↑ 6) C_{min}: NA	Adefoviro dipivoksilio ir Truvada kartu vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Antivirusinės medžiagos nuo hepatito C viruso		
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.) ¹	Ledipasviras: AUC: ↑ 96 % (nuo ↑ 74 iki ↑ 121) C_{max}: ↑ 68 % (nuo ↑ 54 iki ↑ 84) C_{min}: ↑ 118 % (nuo ↑ 91 iki ↑ 150) Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 49) Atazanaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (nuo ↑ 45 iki ↑ 84) Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (nuo ↑ 27 iki ↑ 64) Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (nuo ↑ 37 iki ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (nuo ↑ 38 iki ↑ 57)	Dėl tenofoviro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas. Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + darunaviras / ritonaviras (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)¹	Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviras: AUC: ↓ 27 % (nuo ↓ 35 iki ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (nuo ↓ 48 iki ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 63) Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 50 % (nuo ↑ 42 iki ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (nuo ↑ 54 iki ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (nuo ↑ 49 iki ↑ 70)	Dėl tenofoviro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas. Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (nuo ↓ 43 iki ↑ 24) Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % (nuo ↑ 77 iki ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (nuo ↑ 56 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (nuo ↑ 137 iki ↑ 197)	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)	Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % (nuo ↑ 31 iki ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 % (nuo ↑ 74 iki ↑ 110)	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoforo dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + dolutegraviras (50 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviras AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 65 % (nuo ↑ 59 iki ↑ 71) C_{max}: ↑ 61 % (nuo ↑ 51 iki ↑ 72) C_{min}: ↑ 115 % (nuo ↑ 105 iki ↑ 126)	Dozės koreguoti nereikia. Padidėjus tenofoforo ekspozicijai, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (nuo ↑ 37 iki ↑ 49) Velpatasviras: AUC: ↑ 142 % (nuo ↑ 123 iki ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (nuo ↑ 41 iki ↑ 71) C_{min}: ↑ 301 % (nuo ↑ 257 iki ↑ 350) Atazanaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % (nuo ↑ 20 iki ↑ 61) Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % (nuo ↑ 15 iki ↑ 44) Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (nuo ↑ 43 iki ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (nuo ↑ 31 iki ↑ 48)	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviro ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + darunaviras / ritonaviras (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓ 28 % (nuo ↓ 34 iki ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (nuo ↓ 46 iki ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (nuo ↓ 35 iki ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 39 % (nuo ↑ 33 iki ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (nuo ↑ 45 iki ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (nuo ↑ 45 iki ↑ 59)	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviro ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + lopinaviras / ritonaviras (800 mg / 200 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓ 29 % (nuo ↓ 36 iki ↓ 22) C_{max}: ↓ 41 % (nuo ↓ 51 iki ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (nuo ↓ 41 iki ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (nuo ↑ 43 iki ↑ 85) Lopinaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (nuo ↑ 27 iki ↑ 57) C_{min}: ↔	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir lopinaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviro ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + raltegraviras (400 mg b.i.d) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % (nuo ↓ 58 iki ↑ 48) Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 45) C_{max}: ↑ 46 % (nuo ↑ 39 iki ↑ 54) C_{min}: ↑ 70 % (nuo ↑ 61 iki ↑ 79)	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (nuo ↑ 14 iki ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↓ 53 % (nuo ↓ 61 iki ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (nuo ↓ 57 iki ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (nuo ↓ 64 iki ↓ 48) Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 81 % (nuo ↑ 68 iki ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (nuo ↑ 53 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (nuo ↑ 100 iki ↑ 143)	Kartu vartojant sofosbuvirą / velpatasvirą ir efavirenzą, tikėtinas velpatasviro koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. Gydyto sofosbuviru / velpatasviru nerekomenduojama derinti su gydymo režimais, kurių metu vartojama efavirenzos.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 46) C_{max}: ↑ 44 % (nuo ↑ 33 iki ↑ 55) C_{min}: ↑ 84 % (nuo ↑ 76 iki ↑ 92)	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras /velpatasviras / voksilapreviras (400 mg /100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunaviras (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilapreviras: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonaviras: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Padidėjus tenofoviro ekspozicijai plazmoje kartu vartojant tenofovirą dizoproksilį su sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru bei darunaviru ir ritonaviru, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas, jį skiriant kartu su sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru bei farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru ar kobicistatu), nenustatytas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviru dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (nuo ↓ 40 iki ↑ 10) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (nuo ↓ 30 iki ↑ 16) Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (nuo ↑ 8 iki ↑ 45) C_{min}: ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Ribavirinas / tenofoviras dizoproksilis	Ribavirinas: AUC: ↑ 26 % (nuo ↑ 20 iki ↑ 32) C_{max}: ↓ 5 % (nuo ↓ 11 iki ↑ 1) C_{min}: NA	Ribavirino dozės koreguoti nereikia.
Antivirusinės medžiagos nuo pūslelinės viruso		
Famcikloviras / emtricitabinas	Famcikloviras: AUC: ↓ 9 % (nuo ↓ 16 iki ↓ 1) C_{max}: ↓ 7 % (nuo ↓ 22 iki ↑ 11) C_{min}: NA Emtricitabinas: AUC: ↓ 7 % (nuo ↓ 13 iki ↓ 1) C_{max}: ↓ 11 % (nuo ↓ 20 iki ↑ 1) C_{min}: NA	Famcikloviro dozės koreguoti nereikia.
Antimikobakteriniai preparatai		
Rifampicinas / tenofoviras dizoproksilis	Tenofoviras: AUC: ↓ 12 % (nuo ↓ 16 iki ↓ 8) C_{max}: ↓ 16 % (nuo ↓ 22 iki ↓ 10) C_{min}: ↓ 15 % (nuo ↓ 12 iki ↓ 9)	Dozės koreguoti nereikia.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Norgestimatas / etinilestradiolis / tenofoviras dizoproksilis	Norgestimatas: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 32 iki ↑ 34) C_{max}: ↓ 5 % (nuo ↓ 27 iki ↑ 24) C_{min}: NA Etinilestradiolis AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 0) C_{max}: ↓ 6 % (nuo ↓ 13 iki ↑ 0) C_{min}: ↓ 2 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 6)	Norgestimato / etinilestradiolio dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Truvada (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
IMUNOSUPRESANTAI		
Takrolimuzas / tenofoviras dizoproksilis / emtricitabinas	Takrolimuzas: AUC: ↑ 4 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 11) C_{max}: ↑ 3 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 9) C_{min}: NA Emtricitabinas: AUC: ↓ 5 % (nuo ↓ 9 iki ↓ 1) C_{max}: ↓ 11 % (nuo ↓ 17 iki ↓ 5) C_{min}: NA Tenofoviras: AUC: ↑ 6 % (nuo ↓ 1 iki ↑ 13) C_{max}: ↑ 13 % (nuo ↑ 1 iki ↑ 27) C_{min}: NA	Takrolimuzo dozės koreguoti nereikia.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas / tenofoviras dizoproksilis	Metadonas: AUC: ↑ 5 % (nuo ↓ 2 iki ↑ 13) C_{max}: ↑ 5 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 14) C_{min}: NA	Metadono dozės koreguoti nereikia.

NA = neapskaičiuota.

N/A = netaikoma.

¹ Duomenys gauti vaistinio preparato skiriant vienu metu su ledipasviru / sofosbuviru. Vartojant ne vienu metu (su 12 val. pertrauka), gauti panašūs rezultatai.

² Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

³ Tyrimas atliktas papildomai skiriant 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta HCV infekuotiems pacientams numatoma voksilapreviro ekspozicija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug duomenų (duomenys daugiau nei 1 000 nėštumų baigtis) nerodo su emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Todėl jei būtina, galima apsvarstyti Truvada vartojimą nėštumo metu.

Žindymas

Nustatyta, kad emtricitabinas ir tenofoviras išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nėra pakankamai duomenų apie emtricitabino ir tenofoviro poveikį naujagimiams / kūdikiams. Todėl Truvada neturi būti vartojamas žindymo metu.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie Truvada poveikį žmonėms. Tyrimai su gyvūnais emtricitabino arba tenofoviro dizoproksilio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau asmenis reikia informuoti, kad gydant emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksiliu stebėti galvos svaigimai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

ŽIV-1 infekcija: manoma, kad dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšys su emtricitabinu ir (arba) tenofoviru dizoproksiliu galimas arba tikėtinas, atvirame, atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo suaugusieji (GS-01-934; žr. 5.1 skyrių) buvo pykinimas (12 %) ir viduriavimas (7 %). Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio saugumo pobūdis šiame tyrime atitiko ankstesnę gydymo patirtį su šiais vaistais, kai kiekvienas buvo skiriamas derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Priešeksponicinė profilaktika: atlikus du atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamus tyrimus (iPrEx, Partners PrEP), kuriuose 2 830 ŽIV-1 neinfekuotų suaugusiųjų vartojo Truvada kartą per parą priešeksponicinei profilaktikai, naujų nepageidaujamų reakcijų į Truvada nenustatyta. Pacientų stebėjimo mediana sudarė atitinkamai 71 savaitę ir 87 savaites. Truvada grupėje iPrEx tyrimo metu dažniausia nepageidaujama reakcija buvo galvos skausmas (1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšį su gydymu Truvada komponentais bent jau galima įtarti remiantis klinikinio tyrimo rezultatais ir duomenimis apie ŽIV-1 infekuotus pacientus, gautais įdiegus vaistą į rinką, išvardytos toliau esančioje 3 lentelėje pagal organų sistemas ir dažnumą. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Reakcijų dažnis apibūdinamas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) arba retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

3 lentelė. Su atskirų Truvada komponentų vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų santrauka, remiantis klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką gautais duomenimis

Dažnis	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoproksilis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:</i>		
Dažnas:	neutropenija	
Nedažnas:	anemija ²	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>		
Dažnas:	alerginės reakcijos	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:</i>		
Labai dažnas:		hipofosfatemija ¹
Dažnas:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Nedažnas:		hipokalemija ¹
Retas:		laktacidozė
<i>Psichikos sutrikimai:</i>		
Dažnas:	nemiga, nenormalūs sapnai	
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>		
Labai dažnas:	galvos skausmas	galvos svaigimas
Dažnas:	galvos svaigimas	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>		
Labai dažnas:	viduriavimas, pykinimas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Dažnas:	padidėjęs amilazės taip pat ir kasos amilazės aktyvumas, padidėjęs serumo lipazės aktyvumas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija	pilvo skausmas, dujų susikaupimas, pilvo pūtimas
Nedažnas:		pankreatitas

Dažnis	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoproksilis
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:</i>		
Dažnas:	padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) kiekis serume ir (arba) padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) kiekis serume, hiperbilirubinemija	padidėjęs transaminazių kiekis
Retas:		kepenų steatozė, hepatitas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>		
Labai dažnas:		bėrimas
Dažnas:	pūslinis ir pūlinis bėrimas, makulopapulinis bėrimas, bėrimas, niežulys, dilgėlinė, odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija) ²	
Nedažnas:	angioedema ³	
Retas:		angioedema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>		
Labai dažnas:	padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas	
Dažnas:		sumažėjęs kaulų mineralinis tankis
Nedažnas:		rabdomiolizė ¹ , raumenų silpnumas ¹
Retas:		osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukelianti lūžius) ^{1,3} , miopatijs ¹
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:</i>		
Nedažnas:		padidėjęs kreatinino kiekis, proteinurija, proksimalinė inkstų tubulopatija, įskaitant Fanconi sindromą
Retas:		inkstų nepakankamumas (ūminis ir lėtinis), ūmi tubulinė nekrozė, nefritas (įskaitant ūmų intersticinį nefritą) ³ , nefrogeninis necukrinis diabetas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>		
Labai dažnas:		astenija
Dažnas:	skausmas, astenija	

¹ Ši nepageidaujama reakcija gali pasireikšti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Jeigu nėra šios būklės, manoma, kad reakcija nėra susijusi su tenofoviru dizoproksilio vartojimu.

² Dažnai pasitaikė anemija ir labai dažnai – odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija), kai emtricitabinas buvo skiriamas vaikams.

³ Ši nepageidaujama reakcija nustatyta po vaisto pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta emtricitabino atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų su ŽIV infekuotais suaugusiais ar vaikais metu ar atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų, ar tenofoviru dizoproksilio išplėstinio vartojimo programos tenofovirui dizoproksiliui metu. Dažnio kategorija „nedažnas“ buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, vartojusių emtricitabiną atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, skaičiumi (n = 1 563) ar tenofovirą dizoproksilį randomizuotų kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir išplėstinio vartojimo programos metu, skaičiumi (n = 7 319).

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inkstų funkcijos sutrikimas: Kadangi Truvada gali pakenkti inkstams, rekomenduojama stebėti pacientų inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių). Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praeidavo arba susilpnėdavo, nutraukus tenofoviru dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, nepaisant tenofoviru dizoproksilio vartojimo nutraukimo, kreatinino klirensas sumažėjimas visiškai nepaėjo. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika (pvz., pacientams, kuriems yra pradinių inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, pažengusi ŽIV liga, arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinius vaistus), yra padidėjusi rizika, kad inkstų funkcijos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks, nepaisant tenofoviru dizoproksilio vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Laktacidozė: vartojant vien tik tenofoviru dizoproksilio arba jį derinant su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, buvo gauta pranešimų apie laktacidozės atvejus. Pacientams, kuriems yra predisponuojančių veiksnių, tokių kaip nekompensuota kepenų liga, arba pacientams, kartu vartojantiems laktacidozę skatinančių vaistinių preparatų, gydant tenofoviru dizoproksiliu kyla padidėjusi sunkios laktacidozės rizika, įskaitant mirtinus atvejus.

Metabolizmo rodmenys: Gydomo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas: ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias infekcijas, sukeltas sąlyginai patogeninių mikroorganizmų. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė: yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su emtricitabinu, vertinimas pagrįstas trijų tyrimų, kuriuose dalyvavo vaikai (n = 169), patirtimi. Jų metu anksčiau negydyti (n = 123) ir anksčiau gydyti (n = 46) ŽIV infekuoti pacientai vaikai nuo 4 mėnesių iki 18 metų buvo gydomi emtricitabinu kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. Be suaugusiesiems nustatytų nepageidaujamų reakcijų, pacientams vaikams klinikiniuose tyrimuose dažniau nei suaugusiesiems pasireiškė anemija (9,5 %) ir odos spalvos pokyčiai (31,8 %) (žr. *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* 4.8 skyriuje).

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofoviru dizoproksiliu, vertinimas pagrįstas dviejų atsitiktinių imčių tyrimų (tyrimų GS-US-104-0321 ir GS-US-104-0352) duomenimis. Juose dalyvavo 184 ŽIV-1 infekuoti pacientai vaikai (nuo 2 iki < 18 metų), kurie buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu (n = 93) arba placebo / lyginamąja veikliąja medžiaga (n = 91) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais 48 savaites (žr. 5.1 skyrių). Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tenofoviru dizoproksiliu gydytiems pacientams vaikams, atitiko nustatytas suaugusiesiems tenofovro dizoproksilio klinikinių tyrimų metu (žr. *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* 4.8 skyriuje ir 5.1 skyrių).

Pranešta apie pacientams vaikams sumažėjusį KMT. ŽIV-1 infekuotiems paaugliams (nuo 12 iki < 18 metų) KMT Z rodikliai, nustatyti tenofoviru dizoproksiliu gydomiems tiriamiesiems, buvo mažesni nei placebo vartojusių tiriamųjų. ŽIV-1 infekuotiems vaikams (nuo 2 iki 15 metų) KMT Z rodikliai, nustatyti į tenofovro dizoproksilio grupę perėjusiems tiriamiesiems, buvo mažesni nei tiriamųjų, kuriems toliau buvo taikomas gydymo režimas, kurio sudėtyje buvo stavudino arba zidovudino (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Tyrimė GS-US-104-0352 dalyvavusių 89 ŽIV-1 infekuotų pacientų vaikų, kurių amžiaus mediana buvo 7 metai (nuo 2 iki 15 metų intervalas), tenofovro dizoproksilio vartojimo trukmės mediana buvo 331 savaitė. Aštuoniems iš 89 pacientų (9,0 %) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofovro dizoproksilio vartojimą nutraukė. Septynių pacientų apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertės buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m². Iš jų 3 pacientams gydymo metu kliniškai reikšmingai sumažėjo apskaičiuotasis GFG, kuris nutraukus tenofovro dizoproksilio vartojimą padidėjo.

Kitos ypatingos pacientų grupės

Asmenys, kurių inkstų funkcija sutrikusi: kadangi tenofoviras dizoproksilis gali sukelti toksinį poveikį inkstams, Truvada vartojantiems suaugusiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Jaunesniems kaip 18 metų asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Truvada vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

ŽIV ir kartu HBV arba HCV infekuoti pacientai: GS-01-934 tyrime nepageidaujamų emtricitabino ir tenofovro dizoproksilio reakcijų pobūdis nedideliame skaičiui ŽIV infekuotų pacientų, kurie buvo

kartu infekuoti ir HBV (n = 13) arba HCV (n = 26), buvo panašus kaip ir pacientams, infekuotiems tik ŽIV. Tačiau pirmoje pacientų grupėje, kaip ir galima buvo tikėtis, dažniau nei vien tik ŽIV infekuotų pacientų grupėje, padidėja AST ir ALT aktyvumas.

Hepatito paūmėjimo atvejai po visiško gydymo nutraukimo: HBV infekuotiems pacientams klinikinių ir laboratorinių hepatito požymių atsirado po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju asmenį reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 skyrių) ir, jeigu reikia, taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą.

Iki 30 % emtricitabino ir maždaug 10 % tenofoviro dozės gali būti pašalinta taikant hemodializę. Nėra žinoma, ar emtricitabinas ir tenofoviras gali būti pašalinti peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistai; priešvirusiniai vaistai, skirti ŽIV infekcijoms gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR03.

Veikimo mechanizmas

Emtricitabinas yra nukleozido citidino analogas. Tenofoviras dizoproksilis *in vivo* yra konvertuojamas į tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfatas (nukleotidas), adenoizino monofosfato analogas. Tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras yra specifiskai aktyvūs prieš žmogaus imunodeficitą virusą (ŽIV-1 ir ŽIV-2) bei hepatito B virusą.

Emtricitabinas ir tenofoviras ląstelių fermentų fosforilinami iki emtricitabino trifosfato ir tenofoviro difosfato. *In vitro* tyrimai rodo, kad būdami kartu ląstelėse tiek emtricitabinas, tiek tenofoviras gali būti visiškai fosforilinami. Emtricitabino trifosfatas ir tenofoviro difosfatas konkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, dėl ko nutrūksta DNR grandinė.

Tiek emtricitabino trifosfatas, tiek tenofoviro difosfatas silpnai slopina žinduolių DNR polimerazę ir neturi toksinio poveikio mitochondrijoms *in vitro* ir *in vivo*.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Vartojant emtricitabiną kartu su tenofoviru *in vitro* stebėtas sinergistinis antivirusinis poveikis. Kombinuotame tyrime su proteazių inhibitoriais ir su nukleozidų ir nenukležidų analogų ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, buvo stebimas adityvus – sinergistinis veikimas.

Rezistentiškumas

In vitro: rezistentiškumas *in vitro* kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams emtricitabinui išsivysto dėl M184V/I mutacijos arba tenofovirui dėl K65R mutacijos. Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I mutacija pasižymi kryžminių rezistentiškumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui. K65R mutaciją gali selekcionuoti abakaviras ar

didanozinas, kas sąlygoja sumažėjusį jautrumą šioms medžiagoms be to lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui. Tenofoviro dizoproksilio reikia vengti skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija. Be to, tenofoviras selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštinėje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą abakavirui, emtricitabinui, lamivudinui ir tenofovirui. Pacientai, kurių ŽIV-1 turėjo tris ar daugiau su timidino analogais susijusių mutacijų (TAM), įskaitant arba M41L, arba L210W atvirkštinės transkriptazės mutaciją, buvo mažiau jautrūs gydymui tenofoviru dizoproksiliu.

In vivo – ŽIV-1 gydymas: atvirame atsitiktinių imčių klinikiniam tyrime (GS-01-934) su antiretrovirusiniais vaistais dar negydytais pacientais, buvo atliktas plazmos ŽIV-1, išskirto iš visų pacientų, kuriems 48, 96 arba 144 savaitėmis arba ankstyvo tiriamojo vaisto vartojimo nutraukimo metu buvo patvirtintas ŽIV RNR kiekis > 400 kopijų/ml, genotipavimas. Po 144 savaitės:

- M184V/I mutacija nustatyta 2/19 (10,5 %) bandinių, išskirtų iš pacientų emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio / efavirenzo grupės, ir 10/29 (34,5 %) bandinių, išskirtų iš lamivudino / zidovudino / efavirenzo grupės (p vertė < 0,05, Fišerio tikslusis testas, palyginantis visus emtricitabino+tenofoviro dizoproksilio grupės ir lamivudino / zidovudino grupės pacientus).
- Tirtuose virusuose nebuvo K65R arba K70E mutacijos.
- Genotipinis viruso rezistentiškumas efavirenzui, daugiausia K103N mutacija, išsivystė 13/19 (68 %) emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio / efavirenzo grupės pacientams ir 21/29 (72 %) lyginamosios grupės pacientams.

In vivo – priešekspozicinė profilaktika: plazmos mėginiai iš 2 klinikinių tyrimų su ŽIV-1 neinfekuotais asmenimis (tyrimai iPrEx ir Partners PrEP) išanalizuoti dėl 4 ŽIV-1 variantų, išreiškiančių aminorūgščių pakaitas (t. y. K65R, K70E, M184V ir M184I), kurios gali sukelti atsparumą tenofovirui arba emtricitabinui. Klinikiniame tyrime iPrEx serokonversijos, pasireiškusios ŽIV-1 po įtraukimo į tyrimą užsikrėtusiems asmenims, laiku ŽIV-1 variantų, išreiškiančių K65R, K70E, M184V arba M184I, nenustatyta. 3 iš 10 tiriamųjų, įtraukimo į tyrimą metu turėjusiems ūminę ŽIV infekciją, M184I ir M184V mutacijų aptikta 2 iš 2 ŽIV turintiems tiriamiesiems Truvada grupėje ir 1 iš 8 tiriamųjų placebo grupėje.

Klinikiniame tyrime Partners PrEP tiriamiesiems, užsikrėtusiems ŽIV-1 tyrimo metu, ŽIV-1 variantų, išreiškiančių K65R, K70E, M184V arba M184I, serokonversijos metu nenustatyta. 2 iš 14 tiriamųjų, įtraukimo į tyrimą metu turėjusiems ūminę ŽIV infekciją, K65R mutacija aptikta 1 iš 5 ŽIV turinčių tiriamųjų 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės grupėje, o M184V mutacija (susijusi su atsparumu emtricitabinui) aptikta 1 iš 3 ŽIV turinčių tiriamųjų Truvada grupėje.

Klinikiniai duomenys

ŽIV-1 infekcijos gydymas: atvirame, atsitiktinių imčių klinikiniam tyrime (GS-01-934) antiretrovirusiniais vaistais dar negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, buvo gydyti emtricitabinu, tenofoviru dizoproksiliu ir efavirenzu, kurių kiekvienas skiriamas vieną kartą per parą (n = 255), arba fiksuota lamivudino ir zidovudino derinio doze, kai derinys skiriamas du kartus per parą, o efavirenczas – kartą per parą (n = 254). Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupės pacientams nuo 96 iki 144 savaitės buvo skirti Truvada ir efavirenczas. Pradinės atsitiktinių imčių grupių plazmos ŽIV-1 RNR (5,02 ir 5,00 log₁₀ kopijų/ml) ir CD4 kiekio (233 ir 241 ląstelių/mm³) medianos buvo panašios. Šio tyrimo pirminė veiksmingumo išeitis buvo pasiekti ir daugiau nei 48 savaites išlaikyti ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml koncentraciją. Antrinės veiksmingumo analizės po 144 savaitės įtraukė pacientų su ŽIV-1 RNR < 400 ar < 50 kopijų/ml dalį ir CD4 ląstelių kiekio pokytį, lyginant su pradiniu.

48 savaitės pirminės išeities duomenys parodė, kad emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio ir efavirenzo derinio antivirusinis veiksmingumas didesnis, lyginant su fiksuotu lamivudino, zidovudino ir efavirenzo deriniu, kaip parodyta 4 lentelėje. 144 savaitės antrinės išeities duomenys taip pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. GS-01-934 tyrimo, kuriame antiretrovirusiniais vaistais dar negydytiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, skirtas emtricitabinas, tenofoviras dizoproksilis ir efavirenzas, 48 ir 144 savaitės veiksmingumo duomenys.

	GS-01-934 48 savaičių gydymas		GS-01-934 144 savaičių gydymas	
	Emtricitabinas+ tenofoviras dizoproksilis+ efavirenzas	Lamivudinas+ zidovudinas+ efavirenzas	Emtricitabinas+ tenofoviras dizoproksilis+ efavirenzas*	Lamivudinas+ zidovudinas+ efavirenzas
ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml (VAPL)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p vertė	0,002**		0,004**	
% skirtumas (95 % PI)	11 % (nuo 4 % iki 19 %)		13 % (nuo 4 % iki 22 %)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (VAPL)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
p vertė	0,021**		0,082**	
% skirtumas (95 % PI)	9 % (nuo 2 % iki 17 %)		8 % (nuo -1 % iki 17 %)	
Vidutinis CD4 ląstelių kiekio pokytis, lyginant su pradiniu (ląstelės/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p vertė	0,002 ^a		0,089 ^a	
Skirtumas (95 % PI)	32 (nuo 9 iki 55)		41 (nuo 4 iki 79)	

* Pacientams, gydytiems emtricitabinu, tenofoviru dizoproksiliu ir efavirenzu, nuo 96 iki 144 savaitės skirtas Truvada ir efavirenzas.

** p vertė paremta Cochran-Mantel-Haenszel testu, stratifikuotu pradiniam CD4 ląstelių kiekiui.

VAPL = virusologinio atsako pradžios laikas

a: Van Elteren testas

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (M02-418) metu 190 antiretrovirusiniais vaistais anksčiau dar negydytų suaugusiųjų buvo gydyti vieną kartą per parą emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksiliu derinyje su lopinaviru / ritonaviru, vartojamais vieną arba du kartus per parą. Po 48 gydymo savaičių stebėtas ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml 70 % ir 64 % lopinaviro / ritonaviro grupėje atitinkamai vaistą skiriant vieną arba du kartus per parą. Vidutinis CD4 ląstelių kiekio pokytis, lyginant su pradiniu, atitinkamai buvo +185 ląstelės/mm³ ir +196 ląstelės/mm³.

Remiantis ribota klinicine patirtimi su pacientais, infekuotais ir ŽIV, ir HBV nustatyta, kad, skiriant emtricitabiną arba tenofovirą dizoproksilį kombinuotam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui, sumažėja HBV DNR (3 log₁₀ sumažėjimas arba, atitinkamai, nuo 4 iki 5 log₁₀ sumažėjimas) (žr. 4.4 skyrių).

Priešeksponicinė profilaktika: tyrimu iPrEx (CO-US-104-0288) buvo vertinamas Truvada arba placebo poveikis 2 499 ŽIV neinfekuotiems vyrams (arba translytėms moterims), turintiems lytinių santykių su vyrais ir priklausantiems didelės ŽIV infekcijos rizikos grupei. Tiriamieji buvo stebimi 4 237 žmogaus metus. Prieš pradėdant tyrimą nustatytų savybių suvestinė pateikiama 5 lentelėje.

5 lentelė. Tyrimo CO-US-104-0288 (iPrEx) tiriamoji populiacija

	Placebas (n = 1 248)	Truvada (N = 1 251)
Amžius (metai), vidurkis (SN)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasė, N (%)		
Juodaodžiai / afroamerikiečiai	97 (8)	117 (9)
Baltaodžiai	208 (17)	223 (18)
Mišrieji / kiti	878 (70)	849 (68)
Azijiečiai	65 (5)	62 (5)

	Placebas (n = 1 248)	Truvada (N = 1 251)
Ispanų / Lotynų Amerikos kilmės, N (%)	906 (73)	900 (72)
Su lytiniais santykiais susijusios rizikos veiksniai atrankos metu		
Partnerių skaičius per ankstesnes 12 savaičių, vidurkis (SN)	18 (43)	18 (35)
ASGbA per ankstesnes 12 savaičių, N (%)	753 (60)	732 (59)
ASGbA su ŽIV+ (arba nežinomos būklės) partneriu per ankstesnius 6 mėn., N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Mokamų lytinių paslaugų teikimas ar gavimas per paskutinius 6 mėnesius, N (%)	510 (41)	517 (41)
Žinomos ŽIV+ būklės partneris per paskutinius 6 mėnesius, N (%)	32 (3)	23 (2)
Serologinis reaktyvumas, susijęs su sifiliu, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Serume nustatyta 2 tipo Herpes Simplex viruso infekcija, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Teigiamas leukocitų esterazės šlapime tyrimo rezultatas, N (%)	22 (2)	23 (2)

ASGbA = analinė sueitis gavėjo vaidmenyje be apsaugos

Bendras ir atskiro pogrupio, kuriame pranešta apie analinę sueitį gavėjo vaidmenyje be apsaugos, ŽIV serokonversijos dažnis pateikiamas 6 lentelėje. Atvejo – kontrolės tyrime veiksmingumas buvo labai susijęs su vaisto vartojimo nurodymų laikymusi, įvertintu ištyrus vaisto koncentraciją plazmoje arba ląstelių viduje (7 lentelė).

6 lentelė. Veiksmingumas tyrimo CO-US-104-0288 (iPrEx) metu

	Placebas	Truvada	P vertė ^{a, b}
mITT analizė			
Serokonversijos / N	83/1 217	48/1 224	0,002
Santykinis rizikos sumažėjimas (95 % PI) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
ASGbA per 12 savaičių prieš atranką, mITT analizė			
Serokonversijos / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI) ^b	52 % (28 %, 68 %)		

^a P vertės, nustatytos *log rank* testo būdu. ASGbA P vertės susijusios su nuline hipoteze, kad veiksmingumas pogrupių sluoksniuose (ASGbA, ne ASGbA) skiriasi.

^b Santykinės rizikos sumažėjimas, apskaičiuotas mITT, remiantis atsiradusia serokonversija, t. y. atsiradusia po pradinio vertinimo per pirmąjį apsilankymą po gydymo (praėjus maždaug 1 mėnesiui po paskutinio tiriamojo vaisto suvartojimo).

7 lentelė. Veiksmingumas ir nurodymų laikymasis tyrimo CO-US-104-0288 (iPrEx) metu (pritaikytoji atvejo – kontrolės analizė)

Kohorta	Vaisto aptikta	Vaisto neaptikta	Santykinės rizikos sumažėjimas (dvipusis 95 % PI) ^a
ŽIV teigiami suaugusieji	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
ŽIV neigiami pritaikytosios kontrolės grupės asmenys	63 (44 %)	81 (56 %)	—

^a Santykinės rizikos sumažėjimas, apskaičiuotas pagal atsiradusią (po pradinio vertinimo) serokonversiją per dvigubai koduotą gydymo fazę ir 8 savaičių trukmės stebėjimo laikotarpį. Tik tiriamųjų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų į Truvada grupę, mėginiai buvo įvertinti nustatant aptinkamą tenofoviro dizoproksilio–DP koncentraciją plazmoje arba ląstelių viduje.

Klinikiniu tyrimu Partners PrEP (CO-US-104-0380) vertintas Truvada, 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės arba placebo poveikis 4 758 ŽIV neinfekuotiems asmenims iš Kenijos arba Ugandos heteroseksualiose porose, kurių partnerių serologinė būklė buvo priešinga. Tiriamieji buvo stebimi 7 830 žmogaus metų. Prieš pradėdant tyrimą nustatytų savybių suvestinė pateikiama 8 lentelėje.

8 lentelė. Tyrimo CO-US-104-0380 (Partners PrEP) tiriamoji populiacija

	Placebas (n = 1 584)	Tenofoviras dizoproksilis 245 mg (n = 1 584)	Truvada (N = 1 579)
Amžius (metai), mediana (Q1, Q3)	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
Lytis, N (%)			
Vyrai	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Moterys	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Pagrindinės partnerystės charakteristikos, N (%) arba mediana (Q1, Q3)			
Susituokę su tyrime dalyvaujančiu partneriu	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Metų, kuriuos gyvena su tyrime dalyvaujančiu partneriu, skaičius	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Metų, kuriuos žino apie priešingą užsikrėtimo būklę, skaičius	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

ŽIV serokonversijos dažnis pateiktas 9 lentelėje. ŽIV-1 serokonversijos dažnis vyrams buvo 0,24/100 žmogaus metų Truvada ekspozicijos, ŽIV-1 serokonversijos dažnis moterims buvo 0,95/100 žmogaus metų Truvada ekspozicijos. Veiksmingumas buvo labai susijęs su vaisto vartojimo nurodymų laikymusi, įvertintu ištyrus vaisto koncentraciją plazmoje arba ląstelių viduje, ir buvo didesnis tyrimo pogrupio dalyviams, dalyvavusiems aktyviuose nurodymų laikymosi mokymuose, kaip parodyta 10 lentelėje.

9 lentelė. Veiksmingumas tyrimo CO-US-104-0380 (Partners PrEP) metu

	Placebas	245 mg tenofoviro dizoproksilio	Truvada
Serokonversijos / N^a	52/1 578	17/1 579	13/1 576
Dažnis per 100 žmogaus metų (95 % PI)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

^a Santykinės rizikos sumažėjimas apskaičiuotas mITT kohortai, remiantis atsiradusia (po pradinio tyrimo) serokonversija. Palyginimai su veikliosios medžiagos tyrimo grupėmis atlikti lyginant su placebo.

10 lentelė. Veiksmingumas ir nurodymų laikymasis tyrimo CO-US-104-0380 (Partners PrEP) metu

Tiriamąojo vaisto kiekybinis vertinimas	Mėginių, kuriuose aptikta tenofoviro, skaičius / visas mėginių skaičius (%)		Rizikos įvertis pagal ŽIV-1 apsaugą: tenofoviro aptikimo atvejų ir jo neaptikimo atvejų santykis	
	Atvejai	Kohorta	Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI)	p vertė
FTC / tenofoviro dizoproksilio grupė ^a	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Tenofoviro dizoproksilio grupė ^a	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
Nurodymų laikymosi tyrimo pogrupis	Nurodymų laikymosi tyrimo pogrupio dalyviai^b			
	Placebas	245 mg tenofoviro dizoproksilio + Truvada	Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI)	p vertė
Serokonversijos / N ^b	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

^a Atvejis = ŽIV serokonverteris; kohorta = 100 atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų iš kiekvienos iš 245 mg tenofoviro dizoproksilio ir Truvada grupių. Aptinkamas tenofoviro kiekis plazmoje įvertintas tik tiriant atvejų arba kohortos mėginius, paimtus iš asmenų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų į 245 mg tenofoviro dizoproksilio arba Truvada grupes.

^b Tyrimo pogrupio dalyviai buvo aktyviai stebimi dėl nurodymų laikymosi, pvz., netikėtai apsilankant namuose ir suskaičiuojant tabletes, patariant, kaip pagerinti tiriamąojo vaisto vartojimo nurodymų laikymąsi.

Vaikų populiacija

Truvada saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neištirti.

ŽIV-1 infekcijos gydymas vaikų populiacijoje

Truvada klinikinių tyrimų ŽIV-1 infekuotų vaikų populiacijai neatlikta.

Truvada klinikinis veiksmingumas ir saugumas nustatyti pagal tyrimus, atliktus emtricitabiną ir tenofovirą dizoprosilį skiriant kaip atskirus vaistus.

Emtricitabino tyrimai

Dauguma emtricitabiną vartojusių vyresnių kaip 4 mėnesių pacientų kūdikių ir vaikų pasiekė arba išlaikė visišką ŽIV-1 RNR slopinimą plazmoje 48 savaites (89 % pasiekė ≤ 400 kopijų/ml vertę, 77 % pasiekė ≤ 50 kopijų/ml vertę).

Tenofoviro dizoprosilio tyrimai

Tyrimo GS-US-104-0321 metu 87 ŽIV-1 infekuoti anksčiau gydyti pacientai nuo 12 iki < 18 metų 48 savaites buvo gydomi tenofoviro dizoprosiliu ($n = 45$) arba placebo ($n = 42$), kartu taikant optimizuoto foninio gydymo (OFG) režimą. Dėl tyrimo apribojimų tenofoviro dizoprosilio nauda, palyginti su placebo, pagal ŽIV-1 RNR koncentraciją plazmoje po 24 savaičių nustatyta nebuvo. Tačiau paauglių populiacijai tikėtina nauda, remiantis suaugusiųjų duomenų ekstrapoliacija ir palyginamaisiais farmakokinetikos duomenimis (žr. 5.2 skyriuje).

Pacientų, gydytų tenofoviro dizoprosiliu arba placebo, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo $-1,004$ ir $-0,809$, vidutinis viso kūno KMT Z rodiklis buvo $-0,866$ ir $-0,584$. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (dvigubai koduotos fazės pabaigoje) tenofoviro dizoprosilio ir placebo grupėse juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo $-0,215$ ir $-0,165$, viso kūno KMT Z rodiklis buvo $-0,254$ bei $-0,179$. Vidutinis KMT tankio didėjimo greitis tenofoviro dizoprosilio grupėje buvo mažesnis nei placebo grupėje. 48 savaitę šešiams tenofoviro dizoprosilio grupės paaugliams ir vienam placebo grupės paaugliui nustatytas reikšmingas juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas (apibrėžiamas kaip sumažėjimas > 4 %). 28 pacientams, vartojusiems tenofovirą dizoprosilį 96 gydymo savaites, KMT Z rodikliai vertinant juosmeninę stuburo dalį sumažėjo $-0,341$, vertinant visą kūną $-0,458$.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 97 anksčiau gydytiems pacientams nuo 2 iki < 12 metų, kuriems taikant gydymo režimus, kurių sudėtyje buvo stavudino arba zidovudino, nustatytas stabilus virusų slopinimas, atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vietoj stavudino arba zidovudino vartoti tenofoviro dizoprosilį ($n = 48$) arba toliau taikyti ankstesnį gydymo režimą ($n = 49$) 48 savaites. 48 savaitę 83 % tenofoviro dizoprosilio gydymo grupės pacientų ir 92 % gydymo stavudinu arba zidovudinu grupės pacientų nustatyta < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracija. Pacientų, išlaikiusių < 400 kopijų/ml vertę 48 savaitę, dalies skirtumą daugiausiai lėmė tai, kad tenofoviro dizoprosilio gydymo grupėje daugiau pacientų buvo nutrauktas gydymas. Neįtraukus trūkstamų duomenų, 48 savaitę < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracija nustatyta 91 % tenofoviro dizoprosilio gydymo grupės pacientų ir 94 % stavudino arba zidovudino gydymo grupės pacientų.

Pranešta apie pacientams vaikams sumažėjusį KMT. Pacientų, gydytų tenofoviro dizoprosiliu arba stavudinu ar zidovudinu, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis buvo atitinkamai $-1,034$ ir $-0,498$, vidutinis viso kūno KMT Z rodiklis – atitinkamai $-0,471$ ir $-0,386$. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (dvigubai koduotos fazės pabaigoje) tenofoviro dizoprosilio ir stavudino arba zidovudino grupėje juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo $-0,032$ ir $-0,087$, viso kūno KMT Z rodiklis buvo $-0,184$ bei $-0,027$. Vidutinis juosmeninės stuburo dalies kaulų atsistatymo greitis 48 savaitę tenofoviro dizoprosilio gydymo grupėje ir stavudino arba zidovudino gydymo grupėje buvo panašus. Vidutinis viso kūno kaulų tankio didėjimo greitis tenofoviro dizoprosilio gydymo grupėje buvo mažesnis nei stavudino arba zidovudino gydymo grupėje. Vienam tenofoviro dizoprosiliu gydytam tiriamajam 48 savaitę nustatytas reikšmingas (> 4 %) juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas, tokio sumažėjimo stavudino arba zidovudino grupėje nenustatyta nė vienam tiriamajam. 64 tiriamiesiems, tenofoviro dizoprosiliu gydytiems

96 savaites, KMT Z rodikliai vertinant juosmeninę stuburo dalį sumažėjo –0,012; vertinant visą kūną – 0,338. KMT Z rodikliai pagal ūgį ir kūno masę koreguoti nebuvo.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 iš 89 tenofoviru dizoproksiliu gydytų pacientų vaikų (9,0 %) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviru dizoproksilio vartojimą nutraukė (tenofoviru dizoproksilio vartojimo mediana buvo 331 savaitė).

Priešekspozicinė profilaktika vaikų populiacijoje

Manoma, kad Truvada veiksmingumas ir saugumas jo skiriant priešekspozicinei profilaktikai paaugliams, kurie laikosi kasdienio vartojimo nurodymų, yra panašūs kaip ir suaugusiųjų, besilaikančių tokių pačių nurodymų. Poveikio inkstams ir kaulams tikimybė, paaugliams ilgą laiką vartojant Truvada priešekspozicinei profilaktikai, nėra aiški (žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vienos Truvada plėvele dengtos tabletės biologinis ekvivalentiškumas vienai emtricitabino 200 mg kietai kapsulei ir vienai tenofoviru dizoproksilio 245 mg plėvele dengtai tabletei buvo nustatytas po vienkartinės dozės vartojimo nevalgiusiems sveikiems asmenims. Sveikiems asmenims išgėrus Truvada, emtricitabinas ir tenofoviras dizoproksilis greitai rezorbuojami ir tenofoviras dizoproksilis verčiamas tenofoviru. Maksimali emtricitabino ir tenofoviru koncentracija kraujo serume susidaro per 0,5-3 valandas išgėrus dozę nevalgius. Jeigu Truvada vartojamas su maistu, maksimali tenofoviru koncentracija serume susidaro maždaug trimis ketvirčiais valandos vėliau. Vartojant tenofovirą kartu su riebiu ar lengvu maistu, lyginant su jo vartojimu nevalgius, maždaug 35 % padidėja AUC ir 15 % C_{max} . Optimaliai tenofoviru rezorbcijai pasiekti rekomenduojama, jei įmanoma, Truvada vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

Suleidus į veną emtricitabino ir tenofoviru pasiskirstymo tūris buvo maždaug 1,4 l/kg ir 800 ml/kg atitinkamai. Išgėrus emtricitabino ir tenofoviru dizoproksilio, emtricitabinas ir tenofoviras plačiai pasiskirsto organizme. *In vitro* emtricitabino sujungimas su žmogaus plazmos baltymais buvo < 4 % ir nuo koncentracijos intervale 0,02-200 µg/ml nepriklausė. Tenofoviru susijungimas su plazmos ar serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviru koncentracijai 0,01-25 µg/ml.

Biotransformacija

Emtricitabinas metabolizuojamas ribotai. Emtricitabino biotransformacija apima tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). *In vitro* tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviru dizoproksilio, nei tenofoviru CYP450 fermentai neveikia. Be to, nei emtricitabinas, nei tenofoviras *in vitro* neslopina vaistų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent vienas svarbiausių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaistų biotransformacijoje. Taip pat emtricitabinas neslopina fermento uridino-5'-difosfoliukuroniltransferazės, atsakingo už gliukuronizaciją.

Eliminacija

Emtricitabinas daugiausiai šalinamas pro inkstus su šlapimu (maždaug 86 % vartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min. Išgerto emtricitabino pusinės eliminacijos periodas yra apie 10 valandų.

Tenofoviras yra daugiausiai šalinamas pro inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose. Suleidus jo į veną, maždaug 70-80 % nepakitusio tenofoviro išsiskiria su šlapimu. Tiriamas tenofoviro klirensas yra vidutiniškai maždaug 307 ml/min. Apskaičiuota, kad inkstų klirensas yra maždaug 210 ml/min., kas viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirą atlieka aktyvi sekrecija kanalėliuose. Išgerto tenofoviro pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 12-18 valandų.

Senyvi pacientai

Emtricitabino ar tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) farmakokinetikos tyrimai su senyvais asmenimis (vyresniais nei 65 metų amžiaus) atlikti nebuvo.

Lytis

Emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika vyriškos ir moteriškos lyties asmenims panaši.

Etninė grupė

Jokių kliniškai svarbių emtricitabino farmakokinetikos skirtumų dėl etninės grupės nenustatyta. Tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) farmakokinetikos rodikliai skirtingose etninėse grupėse specialiai tirti nebuvo.

Vaikų populiacija

Truvada farmakokinetikos tyrimų vaikams ir paaugliams (iki 18 metų amžiaus) neatlikta. Tenofoviro farmakokinetikos pokyčiai esant pusiausvyrinei apykaitai įvertinti 8 ŽIV-1 infekuotiems pacientams paaugliams (nuo 12 iki <18 metų amžiaus), kurių kūno svoris ≥ 35 kg, ir 23 ŽIV-1 infekuotiems vaikams, kurių amžius nuo 2 iki <12 metų. Tenofoviro ekspozicija, nustatyta šiems pacientams vaikams per burną vartojus 245 mg tenofoviro dizoproksilio arba 6,5 mg/kg kūno svorio tenofoviro dizoproksilio dozes per parą iki maksimalios 245 mg dozės, buvo panaši, kaip ir ekspozicija suaugusiųjų, vartojusių 245 mg tenofoviro dizoproksilio vieną kartą per parą dozes, organizmuose. Tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos tyrimų jaunesniems kaip 2 metų vaikams neatlikta. Apskritai, emtricitabino farmakokinetika kūdikiams, vaikams ir paaugliams (nuo 4 mėnesių iki 18 metų amžiaus) yra panaši, kaip ir suaugusiesiems.

Remiantis tuo, kad ŽIV-1 infekuotų paauglių ir suaugusiųjų emtricitabino ir tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) ekspozicija yra panaši, ir tuo, kad ŽIV-1 infekuotų ir neinfekuotų suaugusiųjų emtricitabino ir tenofoviro ekspozicija yra panaši, manoma, kad ŽIV-1 infekuotų ir neinfekuotų paauglių emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika yra panaši.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kartu vartojamų atskirų emtricitabino ir tenofoviro preparatų arba Truvada farmakokinetikos duomenų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, yra nedaug. Farmakokinetiniai duomenys buvo daugiausia nustatyti skiriant vienkartinės emtricitabino 200 mg arba tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozes ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu. Inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis buvo nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (KrKl) (normali inkstų funkcija $KrKl > 80$ ml/min.; lengvo laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas –

$KrKl = 50-79$ ml/min.; vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – $KrKl = 30-49$ ml/min.; didelio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – $KrKl = 10-29$ ml/min.).

Vidutinė emtricitabino vaisto ekspozicija (% CV) padidėjo nuo 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ asmenims, kurių inkstų funkcija normali, iki 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su lengvu, iki 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su vidutiniu ir iki 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu atitinkamai. Vidutinė tenofoviro vaisto ekspozicija (% CV) padidėjo nuo 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, iki 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su lengvu, iki 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su vidutiniu ir iki 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu atitinkamai.

Truvada skyrimas didesniais laiko intervalais ŽIV-1 infekuotiems pacientams, sergantiems vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, gali sąlygoti didesnę maksimalią koncentraciją plazmoje ir mažesnę C_{min} , lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Tiriamiesiems, sergantiems galutiniu inkstų nepakankamumu (GIN), kuriems reikalinga hemodializė, tarp dializių tenofoviro vaisto ekspozicija po 72 valandų labai padidėja iki 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabinui ir per 48 valandas iki 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirui.

Siekiant įvertinti tenofoviro dizoproksilio ir emtricitabino saugumą, antivirusinį poveikį bei farmakokinetiką, buvo atliktas nedidelis klinikinis tyrimas ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pasireiškė inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientų pogrupyje, kuriame pradinis kreatinino klirensas buvo 50–60 ml/min. ir kuriems vaisto buvo vartojama vieną kartą per parą, tenofoviro ekspozicija sustiprėjo 2–4 kartus ir pablogėjo inkstų funkcija.

Emtricitabino ir tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) farmakokinetika pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neištirta. Duomenų nėra, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Truvada farmakokinetika tiriamiesiems, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, tirta nebuvo.

Emtricitabino farmakokinetika neinfekuotiems HBV asmenims, sergantiems įvairaus laipsnio kepenų nepakankamumu, tirta nebuvo. Apskritai, emtricitabino farmakokinetika HBV infekuotiems asmenims buvo panaši ir sveikiems, ir ŽIV infekuotiems pacientams.

Vienkartinė 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė buvo skirta ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems su skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu, nustatyta pagal *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikaciją. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tenofoviro farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi, taigi dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims vidutinė (% CV) tenofoviro C_{max} buvo 223 (34,8 %) ng/ml , $\text{AUC}_{0-\infty}$ – 2 050 (50,8 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi, C_{max} buvo 289 (46,0 %) ng/ml , $\text{AUC}_{0-\infty}$ – 2 310 (43,5 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, o tiriamiesiems su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu C_{max} buvo 305 (24,8 %) ng/ml , $\text{AUC}_{0-\infty}$ – 2 740 (44,0 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Emtricitabinas: įprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tenofoviras dizoproksilis: įprastų tenofoviro dizoproksilio farmakologinio saugumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomalacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu KMT (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jaunoms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ar suaugusių pacientų ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po preparato skyrimo po oda (≥ 40 kartų viršijančiai ekspozicijai pacientams). Pokyčiai, nustatyti tyrimuose su žiurkėmis ir beždžionėmis, rodo su veikliąja medžiaga susijusį fosfatų absorbcijos sumažėjimą žarnyne kartu su galimu antriniu KMT sumažėjimu.

Genotoksiškumo tyrimais nustatytas poveikis atliekant pelių limfomos tyrimą *in vitro*, neaiškus poveikis atliekant *Ames* testą su viena iš padermių ir silpnas poveikis atliekant UDS testą pirminiuose žiurkių hepatocituose. Tačiau poveikio nenustatyta atliekant *in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą.

Atliekant geriamojo vaisto kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatytas tik nedidelis dvylikapirštės žarnos navikų išsivystymo dažnis, pelėms duodant ypač didelę dozę. Tikėtina, kad šie navikai žmogui nėra svarbūs.

Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokio poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimą, duodant toksines patelei dozes, buvo nustatyta, kad tenofovirus dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys: vieno mėnesio trukmės arba trumpesni šių dviejų veikliųjų medžiagų derinio genotoksiškumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimai, lyginant su atskirų komponentų tyrimais, toksinio poveikio padidėjimo neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės pagrindas:

Kroskarmelozės natrio druska (E468)

Laktozės monohidratas

Magnio stearatas (E 572)

Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)

Pregelifikuotas krakmolą (be glitimo)

Plėvelė:

Glicerolio triacetatas (E 1518)

Hipromeliozė (E 464)

Indigokarmino aliuminio dažalas (E 132)

Laktozės monohidratas

Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, po 30 plėvele dengtų tablečių ir su silikagelio sausikliu.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių, ir išorinės dėžutės, kuriose yra 60 (2 buteliukai po 30) ir 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. vasario 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. sausio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Registruotojas privalo informuoti Europos Komisiją apie vaistinio preparato, kuriam šiuo sprendimu suteikta registracija, rinkodaros planus.

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems gydytojams, ketinantiems skirti ir (arba) naudoti Truvada suaugusiesiems ir paaugliams PrEP tikslais, bus pateiktas gydytojams skirtas informacinis rinkinys, į kurį įeina Preparato charakteristikų santrauka ir atitinkama toliau nurodyta informacinė brošiūra:

- vaistinį preparatą skiriantiems asmenims skirta PrEP informacinė brošiūra „Svarbi informacija, skirta vaistinį preparatą skiriantiems asmenims, apie Truvada skyrimą priešekspozicinės profilaktikos (PrEP) indikacijai“;
- PrEP kontrolinis sąrašas, skirtas vaistinį preparatą skiriantiems asmenims;
- PrEP informacinė brošiūra apie asmenis, kuriems yra rizika „Svarbi informacija apie Truvada skyrimą, kad būtų sumažinta užsikrėtimo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija rizika“;
- PrEP atmintinė.

PrEP informacinė brošiūra, skirta vaistinių preparatų skiriantiems asmenims:

- Priminimas apie pagrindinę svarbią informaciją apie Truvada naudojimą suaugusiesiems ir paaugliams PrEP tikslais.
- Priminimas apie veiksnius, kad būtų lengviau identifikuoti asmenis, kuriems yra didelė užsikrėtimo ŽIV-1 rizika.
- Priminimas apie ŽIV-1 rezistentiškumo vaistams išsivystymo riziką ŽIV-1 užsikrėtusiems asmenims, kuriems ši liga nediagnozuota.
- Pateikiama saugumo informacija apie vaisto vartojimo nurodymų laikymąsi, ŽIV tyrimus, inkstų, kaulų ir HBV būklę.

PrEP kontrolinis sąrašas, skirtas vaistinių preparatų skiriantiems asmenims:

- Priminimai apie įvertinimus ir (arba) konsultacijas pradinio ir kontrolinio apsilankymų metu.

PrEP informacinė brošiūra, skirta asmenims, kuriems yra rizika (pateikia sveikatos priežiūros specialistas [SPS]):

- Priminimai apie tai, ką asmuo turi žinoti prieš pradėdamas vartoti Truvada ir vartojimo laikotarpį, kad būtų sumažinta užsikrėtimo ŽIV infekcija rizika.
- Priminimas apie tai, kaip svarbu griežtai laikytis rekomenduojamo dozavimo režimo.
- Pateikiama informacija apie tai, kaip vartoti Truvada.
- Pateikiama informacija apie galimą šalutinį poveikį.
- Pateikiama informacija apie tai, kaip laikyti Truvada.

PrEP atmintinė, skirta asmenims, kuriems yra rizika (pateikia sveikatos priežiūros specialistas [SPS]):

- Priminimas laikytis dozavimo režimo.
- Priminimas dalyvauti numatytuose apsilankymuose pas gydytoją.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS
DĖŽUTĖS IR BUTELIUKO ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Truvada 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinas/tenofoviras dizoproksilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (kas atitinka 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato arba 136 mg tenofoviro).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato, žr. pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių.
60 (2 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.
90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/305/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/04/305/003 60 (2 x 30) plėvele dengtų tablečių
EU/1/04/305/002 90 (3 x 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Truvada [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Truvada 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Truvada ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Truvada
3. Kaip vartoti Truvada
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Truvada
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Truvada ir kam jis vartojamas

Truvada sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos – *emtricitabinas* ir *tenofoviras dizoproksilis*. Abi šios veikliosios medžiagos yra *antiretrovirusiniai* vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti. Emtricitabinas yra *nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*, o tenofoviras – *nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*. Tačiau paprastai abu yra žinomi kaip NATI ir veikia trikdydami normalią fermento (atvirkštinės transkriptazės), kuris yra būtinas viruso reproduktivumui, veiklą.

- **Truvada skiriamas 1-ojo tipo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijai gydyti suaugusiems.**
- **Jis taip pat skiriamas ŽIV infekcijai gydyti nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus ne mažiau kaip 35 kg sveriantiems paaugliams**, jau vartojusiems kitų vaistų nuo ŽIV, kurie nebėra veiksmingi arba sukėlė šalutinį poveikį.
 - ŽIV infekcijai gydyti Truvada visuomet turi būti vartojamas derinyje su kitais vaistais.
 - Truvada galima vartoti vietoj atskirai vartotų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio tokiomis pat dozėmis.

Šis vaistas neišgydo ŽIV infekcijos. Vartojant Truvada Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

- **Truvada taip pat skiriamas užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija rizikai sumažinti suaugusiems ir nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg**, kai vaisto vartojama kasdien ir laikomasi saugių lytinių santykių taisyklių:
Žr. 2 skyrių, kur išvardytos atsargumo priemonės, kurių reikia imtis saugantis nuo ŽIV infekcijos.

2. Kas žinotina prieš vartojant Truvada

Truvada vartoti draudžiama ŽIV gydyti arba užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti, jeigu yra **alergija** emtricitabinui, tenofovirui, tenofovirui dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ **Jeigu taip yra, nedelsiant pasakykite gydytojui.**

Prieš vartojant Truvada užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti:

Truvada gali padėti sumažinti riziką užsikrėsti ŽIV tik tuo atveju, jeigu **dar nesate** juo užsikrėtę.

- **Prieš pradėdant vartoti Truvada Jūsų ŽIV tyrimo rezultatas turi būti neigiamas, kad būtų sumažinta užsikrėtimo ŽIV rizika.** Turite išsitiirti, kad įsitikintumėte, jog dar neturite ŽIV infekcijos. Nevartokite Truvada rizikai sumažinti, jeigu nėra patvirtinta, kad Jūsų ŽIV tyrimo rezultatas neigiamas. Žmonės, turintys ŽIV, turi vartoti Truvada kartu su kitais vaistais.
- **Daugelis ŽIV tyrimų gali neaptikti neseniai atsiradusios infekcijos.** Jeigu susirgote į gripą panašia liga, gali būti, kad neseniai užsikrėtėte ŽIV.
ŽIV infekcijos požymiai gali būti tokie:
 - nuovargis;
 - karščiavimas;
 - sąnarių arba raumenų skausmas;
 - galvos skausmas;
 - vėmimas arba viduriavimas;
 - bėrimas;
 - naktinis prakaitavimas;
 - padidėję kaklo arba kirkšnių limfmazgiai.→ **Pasakykite gydytojui apie bet koki į gripą panašų susirgimą,** kuris pasireiškė per mėnesį prieš pradėdant vartoti Truvada arba bet kuriuo metu, kai vartojate Truvada.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojant Truvada užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti:

- Vartokite Truvada kasdien **rizikai sumažinti, o ne tik tada, kai manote, kad Jums buvo rizika užsikrėsti ŽIV.** Nepraleiskite nė vienos Truvada dozės ir nenustokite vartoti Truvada. Pamiršus pavartoti vaisto, gali padidėti užsikrėtimo ŽIV infekcija rizika.
- Reguliariai tirkites, ar neužsikrėtėte ŽIV.
- Jeigu manote, kad užsikrėtėte ŽIV, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti atlikti daugiau tyrimų, kad įsitikintų, jog vis dar nesate užsikrėtę ŽIV.
- **Vien tik Truvada vartojimas gali neapsaugoti nuo užsikrėtimo ŽIV.**
 - Visada užtikrinkite lytinių santykių saugumą. Naudokite prezervatyvus, kad sumažėtų sąlyčio su sperma, makšties išskyromis arba krauju pavojus.
 - Nesinaudokite kartu su kitais žmonėmis tais pačiais asmeniniais daiktais, ant kurių gali būti užsilikę kraujo arba kūno skysčių, pvz., dantų šepetėliais ir skutimosi peiliukais.
 - Nesinaudokite kartu su kitais žmonėmis ir kartotinai nenaudokite tų pačių adatų arba kitų įtaisų injekcijoms arba vaistams.
 - Išsitiirkite dėl kitų lytiškai plintančių infekcijų, pvz., sifilio ir gonorėjos. Sergant šiomis ligomis, galima lengviau užsikrėsti ŽIV.

Kreipkitės į gydytoją, jeigu turite daugiau klausimų apie tai, kaip galėtumėte apsisaugoti nuo užsikrėtimo ŽIV arba kaip apsisaugoti nuo perdavimo ŽIV kitiems žmonėms.

Vartojant Truvada ŽIV gydyti arba užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti:

- **Truvada gali pakenkti inkstams.** Prieš pradėdamas gydymą ir gydymo metu gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus inkstų funkcijai įvertinti. Jeigu sergate inkstų ligomis arba tyrimai rodo inkstų ligas, pasakykite apie tai gydytojui. Truvada negalima skirti paaugliams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Jeigu Jūsų inkstų funkcija sutrikusi, gydytojas gali patarti nustoti vartoti Truvada arba, jeigu jau sergate ŽIV, vartoti Truvada rečiau. Truvada vartoti nerekomenduojama, jei sergate sunkia inkstų liga arba Jums taikoma dializė.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate osteoporoze, esate patyrę kaulų lūžių arba sergate kaulų ligomis.**

Poveikis kaulams (kuris pasireiškia nuolatiniu ar stipresniu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

Tenofoviras dizoprosilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas nuo ŽIV tenofoviru dizoprosiliu kartu su sustiprintu proteazių inhibitoriumi.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoprosilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kurie taip pat serga kepenų ligomis (tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ir C), gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnė rizika sunkioms ir net mirtinoms kepenų komplikacijoms išsivystyti. Jeigu sergate hepatitu B arba C, gydytojas atidžiai parinks Jums geriausią gydymo režimą.
- **Sužinokite, ar nesate užsikrėtę hepatito B virusu (HBV)** prieš pradėdami vartoti Truvada. Jeigu sergate HBV infekcija, yra didelė kepenų sutrikimų rizika, nustojus vartoti Truvada, nepriklausomai nuo to, ar sergate ir ŽIV. Svarbu, kad nenustotumėte vartoti Truvada, nepasitarę su gydytoju: žr. 3 skyriuje poskyrį „*Nenustokite vartoti Truvada*“.
- **Jeigu Jūs esate vyresni nei 65 metų,** pasakykite apie tai gydytojui. Truvada nebuvo tirtas vyresniems nei 65 metų pacientams.
- **Jeigu netoleruojate laktozės** (žr. „Truvada sudėtyje yra laktozės“ toliau šiame skyriuje), pasakykite apie tai gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Truvada negalima vartoti vaikams, jaunesniems kaip 12 metų.

Kiti vaistai ir Truvada

Truvada vartoti negalima, jeigu jau vartojate kitus vaistus, kurių sudėtyje yra Truvada komponentų (emtricitabino ir tenofoviro dizoprosilio) arba kitus priešvirusinius vaistus, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, lamivudino ar adefoviro dipivoksilio.

Truvada vartojimas kartu su kitais vaistais, galinčiais pakenkti inkstams: ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, o būtent tai yra

- aminoglikozidai (bakterinei infekcijai gydyti)
- amfotericinas B (grybelinei infekcijai gydyti)
- foskarnetas (virusinei infekcijai gydyti)

- gancikloviras (virusinei infekcijai gydyti)
- pentamidinas (infekcijoms gydyti)
- vankomicinas (bakterinei infekcijai gydyti)
- interleukinas-2 (vėžiui gydyti)
- cidofoviras (virusinei infekcijai gydyti)
- nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti)

Jeigu ŽIV infekcijai gydyti vartojate kitą antivirusinį vaistą, vadinamą proteazės inhibitoriumi, gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų atidžiai stebėti Jūsų inkstų funkciją.

Taip pat svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą hepatito C infekcijai gydyti.

Truvada vartojimas kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti): vartojant Truvada kartu su kitais antivirusiniais vaistais, turinčiais didanozino, gali padidėti didanozino koncentracija kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Retai buvo paminėti kasos uždegimo ir laktacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukelia mirtį, kartu vartojant vaistus, sudėtyje turinčius tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar jis Jus gydys tenofoviro ir didanozino kombinacijomis.

➔ **Pasakykite gydytojui**, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Truvada vartojimas su maistu ir gėrimais

- Jeigu įmanoma, Truvada turėtų būti išgeriamas su maistu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jei Truvada vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

- **Truvada gydomoms moterims negalima žindyti.** Tai būtina dėl to, kad veikliosios šio vaisto medžiagos patenka į moters pieną.
- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.
- Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti** su gydytoju

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Truvada gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu vartojant Truvada Jums svaigsta galva, **negalima vairuoti** ir valdyti mechanizmų.

Truvada sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Truvada sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Truvada

- **Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Truvada dozė ŽIV gydyti yra:

- **Suaugusiesiems:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.
- **Nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.

Rekomenduojama Truvada dozė užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti yra:

- **Suaugusiesiems:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.
- **Nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.

Jeigu Jums sunku nuryti, šaukšto galu galite atsargiai sutraiškyti tabletę. Miltelius sumaišykite su maždaug 100 ml (pusė stiklinės) vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių ir nedelsiant išgerkite.

- **Visuomet vartokite gydytojo rekomenduojamą vaisto dozę.** Taip bus užtikrinamas visiškas vaisto efektyvumas ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė gydytojas.
- **Jeigu gydotės nuo ŽIV infekcijos,** gydytojas skirs Truvada kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Prašome perskaityti kitų antiretrovirusinių vaistų pakuočių lapelius, kuriuose bus nurodyta, kaip juos vartoti.
- **Jeigu vartojate Truvada užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti,** vartokite Truvada kasdien, o ne tik tada, kai manote, kad Jums buvo rizika užsikrėsti ŽIV.

Kreipkitės į gydytoją, jeigu turite klausimų apie tai, kaip galėtumėte apsisaugoti nuo užsikrėtimo ŽIV arba kaip apsisaugoti nuo perdavimo ŽIV kitiems žmonėms.

Ką daryti pavartojus per didelę Truvada dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Truvada dozę, pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Jeigu praleidote dozę

Svarbu nepraleisti nė vienos Truvada dozės.

- **Jeigu praleistą dozę pastebėjote nepraėjus 12 valandų** nuo įprastinio Truvada vartojimo laiko, kuo greičiau išgerkite tabletę, pageidautina su maistu. Tada vartokite kitą dozę įprastu metu.
- **Jeigu praleistą dozę pastebėjote praėjus 12 ar daugiau valandų** nuo įprastinio Truvada vartojimo laiko, praleistosios dozės nevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę, pageidautina su maistu, įprastu metu.

Jeigu vėmėte 1 valandos laikotarpyje po Truvada išgėrimo, išgerkite kitą tabletę. Jeigu praėjo daugiau nei 1 valanda, kitos tabletės gerti nereikia.

Nenustokite vartoti Truvada

- **Jeigu vartojate Truvada ŽIV infekcijai gydyti**, nustojus vartoti tabletes gali sumažėti ŽIV gydymo, kurį paskyrė gydytojas, veiksmingumas.
- **Jeigu vartojate Truvada užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti**, nenustokite vartoti Truvada ir nepraleiskite vaisto dozių. Nustojus vartoti Truvada arba praleidus dozes gali padidėti rizika užsikrėsti ŽIV.

→ **Nenustokite vartoti Truvada prieš tai nepasitarę su gydytoju.**

- **Jeigu sergate hepatitu B**, labai svarbu nenutraukti gydymo Truvada nepasitarus su gydytoju. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą Truvada, kraujo tyrimai arba simptomai rodė hepatito pablogėjimą. Jums gali reikti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, kuriems yra toli pažengusi kepenų liga ar cirozė, nes dėl to gali paūmėti hepatitas, o tai gali būti pavojinga gyvybei.

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui** apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis:

- **Laktatacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) – tai retas, bet galintis kelti pavojų gyvybei šalutinis poveikis. Laktatacidozė dažniau pasireiškia moterims, ypač jei jos turi antsvorio, ir kepenų ligomis sergantiems žmonėms. Toliau išvardinti požymiai gali būti laktatacidozės simptomai:
 - gilus, dažnas kvėpavimas
 - mieguistumas
 - pykinimas, vėmimas
 - pilvo skausmas
- **Jeigu manote, kad Jums gali būti laktatacidozė, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**
- **Bet kokie uždegimo arba infekcijos požymiai.** Tam tikriems pacientams, turintiems pažengusią ŽIV infekciją (AIDS) ir anksčiau turėjusiems oportunistinių infekcijų (infekcijų, kuriomis serga silpną imuninę sistemą turintys žmonės), greitai po ŽIV infekcijos gydymo pradžios gali pasireikšti ankstesnių infekcijų požymių ir uždegimo simptomų. Manoma, kad šių simptomų pasireiškia dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, dėl kurio organizmas gali kovoti su infekcijomis, kuriomis galėjo būti sergama be akivaizdžių simptomų.
- **Autoimuninių sutrikimų**, kai imuninė sistema atakuoja sveikus kūno audinius, taip pat gali pasireikšti pradėjus vartoti vaistų ŽIV infekcijai gydyti. Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Stebėkite, ar neišsivystė infekcijos požymių arba kitų simptomų, pvz.:
 - raumenų silpnumas;

- silpnumas, prasidedantis plaštakose ir pėdose ir plintantis į liemenį;
 - palpitacijos, drebulys arba padidėjęs aktyvumas.
- **Pastebėję šiuos arba bet kokius kitus uždegimo arba infekcijos simptomus, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

Galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- viduriavimas, vėmimas, pykinimas
- galvos svaigimas, galvos skausmas
- bėrimas
- silpnumo jausmas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje
- padidėjusį kreatinkinazės aktyvumą

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- skausmas, pilvo skausmas
- miego sutrikimas, nenormalūs sapnai
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio, išsipūtimo jausmu, pilvo pūtimu
- bėrimas (įskaitant raudonas dėmeles ar spuogelius, kartais su pūslelėmis ir odos pabrinkimu), kas gali rodyti alerginę reakciją, niežulys, odos spalvos pokyčiai, įskaitant odos patamsėjimą lopais
- kitos alerginės reakcijos: švokščiantis alsavimas, patinimas ar apsvaigimas
- kaulų masės sumažėjimas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį leukocitų kiekį kraujyje (sumažėjus leukocitų kiekiui kraujyje Jūs galite tapti imlesnis infekcijai)
- padidėjusį trigliceridų (riebiųjų rūgščių) kiekį, tulžies pigmentų ar cukraus kiekį kraujyje
- kepenų ar kasos sutrikimus

Nedažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- pilvo skausmas, sukeltas kasos uždegimo
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas
- anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis)
- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas, kuris gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje
- šlapimo pokyčius

Retas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- laktacidozė (žr. *Galimas sunkus šalutinis poveikis*)
- kepenų suriebėjimas
- odos ar akių pageltimas, niežulys arba pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo

- inkstų uždegimas, padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys, inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimai
- kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeliantis lūžius)
- nugaros skausmas, sukeltas inkstų ligos

Su inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimais gali būti susijęs raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeliantis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas.

→ **Jeigu pasireiškė arba pasunkėjo bet kuris pirmiau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas.

- **Kaulų ligos.** Vartojant kombinuotų antiretrovirusinių vaistų, pvz., Truvada, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama *kaulų nekroze* (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Ilgas tokių vaistų vartojimas, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio gėrimas, labai silpna imuninė sistema ir antsvoris – tai gali būti keli iš daugelio rizikos veiksnių, dėl kurių gali išsivystyti ši liga. Kaulų nekrozės požymiai:

- sąnarių sustingimas;
- sąnarių (ypač klubų, kelių ir pečių) gėlimas ir skausmas;
- pasunkėję judesiai.

→ **Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.**

ŽIV gydymo metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Kitas poveikis vaikams

- Vaikams, vartojantiems emtricitabino, labai dažnai pakinta odos spalva, įskaitant
 - odos patamsėjimą lopais
- Vaikams dažnai sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija).
 - dėl to vaikas gali būti pavargęs arba dusti.

→ **Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, praneškite gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Truvada

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po {Tinka iki} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Truvada sudėtis

- **Veikliosios medžiagos yra** *emtricitabinas* ir *tenofovirus dizoproksilis*. Kiekvienoje Truvada plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (kas atitinka 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato arba 136 mg tenofoviro).
- **Pagalbinės medžiagos yra** kroskarmeliozės natrio druska (E468), glicerolio triacetatas (E 1518), hipromeliozė (E 464), indigokarmino aliuminio dažalas (E 132), laktozės monohidratas, magnio stearatas (E 572), mikrokristalinė celiuliozė (E 460), pregelifikuotas krakmolos (be glitimo) ir titano dioksidas (E 171).

Truvada išvaizda ir kiekis pakuotėje

Truvada plėvele dengtos tabletės yra mėlynos, kapsulės formos, vienoje pusėje yra įspaustas užrašas „GILEAD“, o kitoje pusėje skaičius „701“. Truvada tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklio, kurį reikia laikyti buteliuke, kad būtų apsaugotos tabletės. Silikagelio sausiklis yra atskirame paketyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinėse dėžutėse yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir 60 (2 buteliukai po 30) bei 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgdamas į turimus klinikinių tyrimų, literatūros šaltinių, spontaninių pranešimų duomenis apie kaulų mineralinio tankio sumažėjimą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis ryšys tarp emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio vartojimo ir kaulų mineralinio tankio sumažėjimo yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* taip pat mano, kad dabartinis įspėjimas ir (arba) atsargumo priemonė dėl poveikio kaulams turėtų būti dar labiau sugriežtinti. *PRAC* padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio, informaciniai dokumentai.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadomis ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.