

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Truvada 200 mg/245 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna (*Emtricitabine*) un 245 mg tenofovīra disoproksila (*Tenofovir disoproxil*) (atbilst 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta vai 136 mg tenofovīra).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 91 mg (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Zilas, kapsulas formas apvalkotās tabletes, un tās izmērs ir 19 mm x 8,5 mm un ar uzrakstu „GILEAD” vienā pusē un „701” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

HIV-1 infekcijas ārstēšana:

Truvada ir indicēts kombinētai pretretrovīrusu terapijai ar HIV-1 inficētu pieaugušo ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Truvada ir indicēts arī ar HIV-1 inficētu pusaudžu ārstēšanai, kuri ir rezistenti pret NRTI terapiju vai kuriem novērota toksicitāte, lietojot pirmās izvēles līdzekļus (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pirmskontakta profilakse (PKP):

Truvada ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar drošāka seksa praksi pirmskontakta profilaksei, lai samazinātu HIV-1 infekcijas iegūšanas risku seksuālā kontakta ceļā pieaugušajiem un pusaudžiem ar augstu risku (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Truvada lietošana jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

HIV ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg: viena tablete reizi dienā.

HIV profilakse pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg: viena tablete reizi dienā.

Ja ir jāpārtrauc zāļu lietošana vai jāpielāgo vienas no Truvada sastāvdaļām deva, ir pieejami atsevišķi emtricitabīna un tenofovīra disoproksila preparāti HIV-1 infekcijas ārstēšanai. Lūdzu skatīt šo zāļu aprakstus.

Ja Truvada devas lietošana ir izlaista 12 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, Truvada deva jālieto, cik ātri vien iespējams, un nākamo devu lietošana jāatsāk atbilstoši parastajam plānam. Ja Truvada devas lietošana ir izlaista un ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas kopš paredzētā lietošanas laika un gandrīz ir pienācis laiks nākamajai devai, izlaistā deva ir jāizlaiž un nākamo devu lietošana jāatsāk atbilstoši parastajam plānam.

Ja 1 stundas laikā pēc Truvada lietošanas sākas vemšana, jālieto otra tablete. Ja vemšana sākas vēlāk nekā 1 stundu pēc Truvada lietošanas, otru devu nedrīkst lietot.

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma cilvēki: deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: emtricitabīns un tenofovīrs tiek izvadīti ekskrēcijas veidā caur nierēm, un indivīdiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās emtricitabīna un tenofovīra iedarbība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušie ar nieru darbības traucējumiem:

Indivīdiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 80 ml/min, Truvada drīkst lietot tikai tad, ja tiek uzskatīts, ka iespējamie ārstēšanas ieguvumi ir lielāki par iespējamiem riskiem. Skatīt 1. tabulu.

1. tabula. Ieteikumi par devām pieaugušajiem ar nieru darbības traucējumiem

	HIV-1 infekcijas ārstēšana	Pirmskontakta profilakse
Viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min)	Ierobežoti klīnisko pētījumu dati pamato lietošanu vienreiz dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).	Ierobežoti klīnisko pētījumu dati pamato lietošanu vienreiz dienā ar HIV-1 inficētiem indivīdiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 60-80 ml/min. Nav ieteicams lietot ar HIV-1 neinficētiem indivīdiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min, jo tas šajā populācijā nav pētīts (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30-49 ml/min)	Ieteikums lietot reizi 48 stundās, ir balstīts uz vienreizējas devas farmakokinētisko datu modelēšanu emtricitabīnam un tenofovīra disoproksilam HIV neinficētām personām ar dažādu pakāpju nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).	Nav ieteicams lietot šajā populācijā.
Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30ml/min) un hemodialīzes pacienti	Nav ieteicams lietot, jo ar kombinētu tableti nevar veikt atbilstošu devas samazināšanu.	Nav ieteicams lietot šajā populācijā.

Pediatriskā populācija ar nieru darbības traucējumiem:

Lietošana nav ieteicama indivīdiem līdz 18 gadu vecumam ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija:

Truvada drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 12 gadu vecumam, nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīga lietošana. Truvada ir vēlams lietot kopā ar ēdienu.

Apvalkoto tableti var izšķīdināt aptuveni 100 ml ūdens, apelsīnu vai vīnogu sulas un nekavējoties iedzert.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana pirmskontakta profilaksei indivīdiem ar nezināmu vai pozitīvu HIV–1 statusu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti, kuriem ir HIV–1 celmi ar mutācijām

Truvada nedrīkst lietot ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem ir HIV–1 celmi ar K65R mutāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vispārēja HIV–1 infekcijas profilakses stratēģija

Truvada ne vienmēr ir efektīvs HIV–1 iegūšanas novēršanā. Laiks, kurā sākas aizsardzība pēc Truvada lietošanas sākšanas, nav zināms.

Truvada jālieto tikai pirmskontakta profilaksei kā daļa no vispārējās HIV–1 infekcijas profilakses stratēģijas, kas ietver citus HIV–1 profilakses pasākumus (piemēram, konsekvētu un pareizu prezervatīvu lietošanu, zināšanas par HIV–1 statusu, regulāras citu seksuāli transmisīvo infekciju esamības pārbaudes).

Neatklātas HIV–1 infekcijas rezistences risks:

Truvada jālieto tikai, lai samazinātu HIV–1 iegūšanas risku indivīdiem, kuriem ir apstiprināts negatīvs HIV statuss (skatīt 4.3. apakšpunktu). Indivīdiem bieži (piemēram, vismaz ik pēc 3 mēnešiem) atkārtoti jāapstiprina negatīvs HIV statuss, izmantojot kombinēto antigēna/antivielu testu, lietojot Truvada pirmskontakta profilaksei.

Viens pats Truvada neveido pilnīgu HIV–1 ārstēšanas shēmu, un indivīdiem ar neatklātu HIV–1 infekciju, kuras lietoja tikai Truvada, ir radušās ar HIV–1 rezistenci saistītas mutācijas.

Ja tiek novēroti klīniskie simptomi, kas norāda uz akūtu vīrusa infekciju un nesenā laika posmā (< 1 mēnesis) ir aizdomas par HIV–1 ietekmi, Truvada lietošana jāatliek uz vismaz vienu mēnesi un HIV–1 statuss atkārtoti jāapstiprina pirms Truvada lietošanas pirmskontakta profilaksei sākšanas.

Terapijas norādījumu ievērošanas nozīmīgums:

Nosakot zāļu līmeni asinīs, pierādīts, ka Truvada efektivitāte HIV–1 iegūšanas riska samazināšanā lielā mērā korelē ar terapijas norādījumu ievērošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ar HIV–1 neinficētiem indivīdiem ir bieži jādod norādījumi stingri ievērot ieteikto Truvada ikdienas lietošanas plānu.

Pacienti ar B vai C hepatīta vīrusa infekciju

Ar HIV–1 inficētiem pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kas tiek ārstēti ar pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu aknu blakusparādību risks. Ārstiem jāievēro spēkā esošās HIV ārstēšanas vadlīnijas, lai ārstētu HIV infekciju pacientiem ar B hepatīta vīrusa (HBV) vai C hepatīta vīrusa (HCV) vienlaikus infekciju.

Truvada drošums un efektivitāte pirmskontakta profilaksē pacientiem ar HBV vai HCV infekciju nav noteikta.

Veicot vienlaicīgu pretvīrusu terapiju pret B vai C hepatītu, lūdzu skatīt arī atbilstošos šo zāļu aprakstus. Skatīt arī tālāk sadaļu *Lietošana kopā ar ledipasvīru un sofosbuvīru vai sofosbuvīru un velpatasvīru*.

Tenofovīra disoproksils ir indicēts HBV ārstēšanai, un emtricitabīnam farmakodinamikas pētījumos ir pierādīta aktivitāte pret HBV, taču Truvada drošums un efektivitāte nav īpaši noteikta pacientiem ar hronisku HBV infekciju.

Truvada terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri inficēti ar HBV, var būt saistīta ar smagu, akūtu hepatīta paasinājumu. Pacientus, kuri inficēti ar HBV un kuri pārtrauc lietot Truvada, stingri jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ja nepieciešams, B hepatīta terapiju var atsākt. Pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi pārtraukt ārstēšanu nav ieteicams, jo hepatīta paasināšanās pēc ārstēšanas var izraisīt aknu dekompensāciju.

Aknu slimība

Truvada drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām nav noteikta. Tenofovīra farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pētīta, un nav nepieciešama devas pielāgošana. Emtricitabīna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Ņemot vērā emtricitabīna minimālo aknu metabolismu un elimināciju caur nierēm, maz ticams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem būtu jāpielāgo Truvada deva (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Ar HIV–1 inficētiem pacientiem ar iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy, CART*) laikā biežāk rodas aknu darbības novirzes, un tāpēc šie pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir vērojamas aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver īslaicīgas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība.

Iedarbība uz nierēm un kauliem pieaugušajiem

Iedarbība uz nierēm

Emtricitabīns un tenofovīrs tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm glomerulārās filtrācijas un aktīvas tubulāras sekrēcijas kombinācijā. Lietojot tenofovīra disoproksilu, ir ziņots par nieru mazspēju, nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālu tubulopātiju (tostarp Fankoni sindroms) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nieru funkcijas uzraudzība

Pirms Truvada terapijas HIV–1 infekcijas ārstēšanai vai lietošanai pirmskontakta profilaksē sākšanas ir ieteicama kreatinīna klīrensa noteikšana visiem indivīdiem.

Indivīdiem bez nieru slimības riska faktoriem ir ieteicama nieru funkcijas monitorēšana (kreatinīna klīrenss un fosfātu līmenis serumā) pēc divām līdz četrām lietošanas nedēļām, pēc trīs mēnešu lietošanas un pēc tam ik pēc trim līdz sešiem mēnešiem.

Indivīdiem ar nieru slimības risku nepieciešama biežāka nieru darbības kontrole.

Skatīt arī tālāk sadaļu *Citu zāļu vienlaicīga lietošana*.

Nieru ārstēšana ar HIV–1 inficētiem pacientiem

Ja fosfātu līmenis serumā ir < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) vai kreatinīna klīrenss ir pazeminājies līdz < 50 ml/min visiem pacientiem, kas saņem Truvada, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu, proksimāla tubulopātija). Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss pazeminājies līdz < 50 ml/min vai fosfātu līmenis serumā pazeminājies līdz < 1,0 mg/dl

(0,32 mmol/l), ir jāapsver Truvada terapijas pārtraukšanas iespēja. Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, arī jāapsver Truvada terapijas pārtraukšanas iespēja.

Ar HIV-1 inficētiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 80 ml/min) Truvada ietekme uz nieru darbības drošumu ir ļoti maz pētīta. Ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30–49 ml/min, ieteicams pielāgot devu lietošanas intervālus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ierobežoti klīnisko pētījumu dati norāda, ka garāki devu lietošanas starplaiki nav optimāls variants un var radīt toksicitātes pieaugumu un, iespējams, neadekvātu atbildes reakciju. Turklāt nelielā klīniskajā pētījumā pacientu apakšgrupai ar kreatinīna klīrensu starp 50 un 60 ml/min, kas ik pēc 24 stundām saņēma tenofovīra disoprosilu kombinācijā ar emtricitabīnu, novēroja 2–4 reizes lielāku tenofovīra iedarbību un nieru darbības pasliktināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ, lietojot Truvada pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min, ir rūpīgi jāizvērtē ieguvumi un riski un stingri jākontrolē šo pacientu nieru darbība. Turklāt pacientiem, kuri saņēma Truvada ar garākiem devu lietošanas intervāliem, ir rūpīgi jākontrolē klīniskā atbildes reakcija uz ārstēšanu. Truvada nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) un pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze, jo ar kombinētu tableti nevar veikt atbilstošu devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru ārstēšana pirmskontakta profilakses gadījumā

Truvada nav pētīts ar HIV-1 neinficētiem indivīdiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min, un tāpēc to nav ieteicams lietot šajā populācijā. Ja fosfātu līmenis serumā ir < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) vai kreatinīna klīrenss ir pazeminājies līdz < 60 ml/min visiem indivīdiem, kas saņem Truvada pirmskontakta profilaksei, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu, proksimāla tubulopātija). Indivīdiem, kuriem kreatinīna klīrenss pazeminājies līdz < 60 ml/min vai fosfātu līmenis serumā pazeminājies līdz < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), ir jāapsver Truvada lietošanas pārtraukšanas iespēja. Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, arī jāapsver Truvada lietošanas pārtraukšanas iespēja.

Iedarbība uz kauliem

Kaulu bojājumi, piemēram, osteomalācija, kas var izpausties kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un kas dažkārt var veicināt lūzumus, var būt saistīti ar tenofovīra disoprosila izraisītu proksimālu nieru tubulopātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par kaulu bojājumiem vai tādi tiek konstatēti, jāsaņem attiecīgā speciālista konsultācija.

HIV-1 infekcijas ārstēšana

Kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanās ir novērota ar tenofovīra disoprosilu randomizētos kontrolētos klīniskajos pētījumos ar ilgumu līdz 144 nedēļas pacientiem ar HIV vai HVB. Šī KMB samazināšanās parasti mazinās pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Citos pētījumos (prospektīvajos un šķērsgrīzuma) vizīteiktāko KMB samazināšanos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoprosilu kā daļu no pastiprinātu proteāzes inhibitoru saturošas terapijas shēmas. Kopumā, ņemot vērā kaulu bojājumus, kas saistīti ar tenofovīra disoprosila lietošanu, un ierobežotu ilgtermiņa datu daudzumu par tenofovīra disoprosila ietekmi uz kaulu veselību un lūzumu risku, pacientiem ar osteoporozi vai kaulu lūzumu anamnēzē jāapsver alternatīvas terapijas shēmas.

Pirmskontakta profilakse

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās ar HIV-1 neinficēti indivīdi, tika novērota neliela KMB samazināšanās. Pētījumā, kurā piedalījās 498 vīrieši, novērotās vidējās izmaiņas, salīdzinot sākotnējo KMB un KMB 24. nedēļā, vīriešiem, kuri katru dienu profilaksei saņēma Truvada (n = 247) salīdzinājumā ar placebo (n = 251), bija diapazonā no - 0,4% līdz - 1,0% gūžā, mugurkaulā, augšstilba kaula kakliņā un trohanterā.

Iedarbība uz nierēm un kauliem pediatriiskajā populācijā

Pastāv neskaidriības attiecībā uz tenofovīra disoproksila ilgtermiņa ietekmi uz nierēm un kauliem pediatriiskajā populācijā HIV-1 infekcijas ārstēšanas laikā un Truvada ilgtermiņa ietekmi uz nierēm un kauliem, lietojot to pirmskontakta profilaksē neinficētiem pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Turklāt nevar pilnībā izslēgt nieru toksicitātes neatgriezeniskumu pēc tenofovīra disoproksila lietošanas HIV-1 ārstēšanā vai Truvada lietošanas pirmskontakta profilaksē pārtraukšanas.

Ir ieteicams izmantot multidisciplināru pieeju, lai novērtētu ieguvuma/riska attiecību Truvada lietošanai HIV-1 infekcijas ārstēšanā vai pirmskontakta profilaksē, izlemtu par atbilstošu uzraudzību ārstēšanas laikā (tostarp pieņemtu lēmumu par ārstēšanas pārtraukšanu), kā arī apsvērtu papildu terapijas lietošanas nepieciešamību katrā gadījumā individuāli.

Lietojojot Truvada pirmskontakta profilaksē, katrā vizītē ir atkārtoti jānovērtē indivīdi, lai noskaidrotu, vai viņiem joprojām ir augsts HIV-1 infekcijas risks. Ilgstoši lietojot Truvada, ir jāizvērtē HIV-1 infekcijas riska attiecība pret iespējamo iedarbību uz nierēm un kauliem.

Iedarbība uz nierēm

Klīniskajā pētījumā GS-US-104-0352 ar HIV-1 inficētiem pediatriiskiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 12 gadiem ziņots par nevēlamām renālām blakusparādībām, kas atbilst proksimālai renālai tubulopātijai (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Nieru funkcijas uzraudzība

Pirms Truvada lietošanas uzsākšanas HIV-1 ārstēšanā vai pirmskontakta profilaksē ir jāizvērtē nieru funkcija (kreatinīna klīrenss un fosfātu līmenis serumā), kā arī tā jāuzrauga Truvada lietošanas laikā, tāpat kā pieaugušajiem (skatīt iepriekš).

Nieru ārstēšana

Ja apstiprinātais fosfātu līmenis serumā ir < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) jebkuram pediatriiskajam pacientam, kas saņem Truvada, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu, proksimāla tubulopātija). Ja tiek atklāti nieru funkcijas traucējumi vai rodas aizdomas par tiem, jāsaņem nefrologa konsultācija, lai apsvērtu Truvada lietošanas pārtraukšanas nepieciešamību. Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, arī jāapsver Truvada lietošanas pārtraukšanas iespēja.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana un renālas toksicitātes risks

Jāievēro tie paši ieteikumi, kas pieaugušajiem (skatīt arī tālāk sadaļu „Citu zāļu vienlaicīga lietošana”).

Nieru darbības traucējumi

Truvada nav ieteicams lietot indivīdiem līdz 18 gadu vecumam ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Truvada lietošanu nedrīkst uzsākt pediatriiskajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, un lietošana jāpārtrauc pediatriiskajiem pacientiem, kuriem Truvada lietošanas laikā rodas nieru darbības traucējumi.

Iedarbība uz kauliem

Tenofovīra disoproksila lietošana var izraisīt KMB samazināšanos. Nav skaidrs, kāda ir ar tenofovīra disoproksila lietošanu saistīto KMB izmaiņu ilgtermiņa ietekme uz kaulu veselību un lūzumu risku nākotnē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja jebkuram pediatriiskajam pacientam Truvada lietošanas laikā tiek atklāti kaulu bojājumi vai rodas aizdomas par tiem, jāsaņem endokrinologa un/vai nefrologa konsultācija.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos

gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitohondriju darbības traucējumi pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipazēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Oportūnistiskas infekcijas

Ar HIV–1 inficētiem pacientiem, kas saņem Truvada vai kādu citu pretretrovīrusu terapiju, joprojāmvar rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas, tādēļ viņiem jāatrodas stingrā ar HIV saistītu slimību ārstēšanā pieredzējušu ārstu klīniskā uzraudzībā.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

No Truvada lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaicīgi vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja no vienlaicīgas lietošanas ar nefrotoksiskajām zālēm nav iespējams izvairīties, katru nedēļu jāpārbauda nieru darbība.

Sākot lietot lielas devas vai vairākus nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL) HIV–1 inficētiem pacientiem ar nieru darbības traucējumu riska faktoriem, kuri ārstēti ar tenofovīra disoproksilu, ziņots par akūtas nieru mazspējas gadījumiem. Lietojot Truvada vienlaicīgi ar NPL, atbilstoši jākontrolē nieru darbība.

Par augstāku nieru darbības traucējumu risku ziņots ar HIV–1 inficētiem pacientiem, kuri saņem tenofovīra disopoksilu kombinācijā ar ritonavīra vai kobicistata pastiprinātu proteāzes inhibitoru. Šiem pacientiem nepieciešama stingra nieru darbības kontrole (skatīt 4.5. apakšpunktu). HIV–1 inficētiem pacientiem ar nieru darbības riska faktoriem, tenofovīra disopoksila lietošana vienlaicīgi ar pastiprinātu proteāzes inhibitoru rūpīgi jāizvērtē.

Truvada nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur emtricitabīnu, tenofovīra disopoksilu, tenofovīra alafenamīdu vai citus citidīna analogus, piemēram, lamivudīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Truvada nedrīkst lietot vienlaicīgi ar adefovīra dipivoksilu.

Lietošana kopā ar ledipasvīru un sofosbuvīru, sofosbuvīru un velpatasvīru vai sofosbuvīru, velpatasvīru un voksilaprevīru

Novērots, ka tenofovīra disopoksila vienlaicīga lietošana kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru var palielināt tenofovīra koncentrāciju plazmā, it īpaši, lietojot kopā ar HIV terapiju, kurā iekļauts tenofovīra disopoksils un farmakokinētiskais pastiprinātājs (ritonavīrs vai kobicistats).

Tenofovīra disopoksila drošums, lietojot kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru un farmakokinētisko pastiprinātāju, nav noteikts. Jāapsver potenciālie riski un ieguvumi, it īpaši pacientiem ar paaugstinātu nieru mazspējas risku. Pacientiem, kuri saņem ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru vienlaicīgi ar tenofovīra disopoksilu un pastiprinātu HIV proteāzes inhibitoru, jākontrolē ar tenofovīra disopoksilu saistītas nevēlamas blakusparādības.

Tenofovīra disopoksila un didanozīna vienlaicīga lietošana

Vienlaicīga tenofovīra disopoksila un didanozīna lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Trīskārša nukleozīdu terapija

Ir saņemti ziņojumi par agrīnu biežu viroloģiski neveiksmīgu terapiju un rezistences rašanos ar HIV–1 inficētajiem pacientiem, lietojot tenofovīra disopoksilu kombinācijā ar lamivudīnu un abakavīru, kā arī kombinācijā ar lamivudīnu un didanozīnu reizi dienā. Starp lamivudīnu un emtricitabīnu pastāv liela strukturāla līdzība, un šiem diviem līdzekļiem ir līdzīga farmakokinētika un farmakodinamika. Tādēļ, ja Truvada tiek lietota kopā ar trešo nukleozīdu analogu, iespējamās tādas pašas problēmas.

Vecāka gadagājuma cilvēki

Truvada nav pētīta personām, kuras ir vecākas par 65 gadiem. Individīdiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, biežāk varētu būt pavājināta nieru darbība, tāpēc jāievēro piesardzība, gados vecākiem pacientiem lietojot Truvada.

Palīgvielas

Truvada satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Tā kā Truvada satur emtricitabīnu un tenofovīra disopoksilu jebkura mijiedarbība, ko novēro ar katru aktīvo vielu atsevišķi, var būt arī Truvada lietošanas laikā. Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika līdzsvara stāvoklī nemainās, salīdzinot emtricitabīna un tenofovīra disoprosila lietošanu kopā un atsevišķi.

In vitro un klīniskās farmakokinētikas mijiedarbības pētījumi liecina, ka iesaistītā CYP450 mediētas mijiedarbības iespēja starp emtricitabīnu un tenofovīra disoprosilu un citām zālēm ir maza.

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Truvada nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur emtricitabīnu, tenofovīra disoprosilu, tenofovīra alafenamīdu vai citus citidīna analogus, piemēram, lamivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Truvada nedrīkst lietot vienlaicīgi ar adefovīra dipivoksilu.

Didanozīns: Truvada un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un 2. tabulu).

Zāles, kas tiek izvadītas caur nierēm: tā kā emtricitabīns un tenofovīrs tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm, Truvada vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas samazina nieru darbību vai kavē aktīvo tubulāro sekrēciju (piemēram, cidofovīrs), var paaugstināt emtricitabīna, tenofovīra un/vai vienlaicīgi ievadīto zāļu koncentrāciju serumā.

No Truvada lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaicīgi vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles. Uzskaitītas dažas no tām, bet ne visas: aminoglikozīdi, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs vai interleikīns-2 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas mijiedarbības

Mijiedarbības starp Truvada vai tās atsevišķu(-ām) sastāvdaļu(-ām) un citām zālēm uzskaitītas zemāk 2. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar „↑”, samazināšanās ar „↓”, bez izmaiņām ar „↔”, divas reizes dienā ar „b.i.d.” un vienu reizi dienā ar „q.d.”). Iekavās norādīts 90% ticamības intervāls, ja piemērojams.

2. tabula. Truvada vai tās atsevišķās(-o) sastāvdaļas(-u) un citu zāļu mijiedarbība

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Pretretrovīrusu līdzekļi		
Proteāzes inhibitori		
Atazanavīrs/Ritonavīrs/Tenofovīra disoprosils (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavīrs: AUC: ↓ 25% (↓ 42 līdz ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 līdz ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 līdz ↑ 10) Tenofovīrs: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīru saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Atazanavīrs/Ritonavīrs/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Darunavīrs/Ritonavīrs/Tenofovīra disoproksils (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīru saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Darunavīrs/Ritonavīrs/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Lopinavīrs/Ritonavīrs/Tenofovīra disoproksils (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavīrs/Ritonavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 32% (↑ 25 līdz ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 līdz ↑ 66)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīru saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Lopinavīrs/Ritonavīrs/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
NRTI		
Didanozīns/Tenofovīra disoproksils	Tenofovīra disoproksila un didanozīna vienlaicīga lietošana izraisa didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos par 40 - 60%.	Truvada un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Didanozīns/Emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Palielināta didanozīna sistēmiska iedarbība var palielināt didanozīna izraisīto blakusparādību risku. Reti ziņots par pankreatītu un laktātacidozi, dažreiz ar letālu iznākumu. Tenofovīra disoproksila vienlaicīga lietošana ar didanozīnu 400 mg/dienā devā ir saistīta ar nozīmīgu CD4 šūnu skaita samazināšanos, iespējamās sakarā ar intracelulāru mijiedarbību, kuras dēļ paaugstinās fosforilētais (t.i., aktīvais) didanozīns. Vienlaicīga samazinātas didanozīna 250 mg devas lietošana ar tenofovīra disoproksilu ir saistīta ar ziņojumiem par augstu viroloģiski neveiksmīgas terapijas rādītāju vairākās pārbaudītās kombinācijās, ko izmanto HIV-1 infekcijas ārstēšanai.
Lamivudīns/Tenofovīra disoproksils	Lamivudīns: AUC: ↓ 3% (↓ 8% līdz ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 līdz ↓ 12) C _{min} : NA Tenofovīrs: AUC: ↓ 4% (↓ 15 līdz ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 līdz ↑ 108) C _{min} : NA	Lamivudīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Truvada (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Efavirens/Tenofovīra disopoksils	Efavirens AUC: ↓ 4% (↓ 7 līdz ↓ 1) C_{max}: ↓ 4% (↓ 9 līdz ↑ 2) C_{min}: NA Tenofovīrs: AUC: ↓ 1% (↓ 8 līdz ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 līdz ↑ 22) C_{min}: NA	Efavirensa devas pielāgošana nav nepieciešama.
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
B hepatīta vīrusa (HBV) pretvīrusu vielas		
Adefovīra dipivoksils/Tenofovīra disopoksils	Adefovīra dipivoksils: AUC: ↓ 11% (↓ 14 līdz ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 līdz ↓ 0) C_{min}: NA Tenofovīrs: AUC: ↓ 2% (↓ 5 līdz ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 līdz ↑ 6) C_{min}: NA	Adefovīra dipivoksilu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Truvada (skatīt 4.4. apakšpunktu).
C hepatīta vīrusa (HCV) pretvīrusu vielas		
Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavīrs/Ritonavīrs (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvīrs: AUC: ↑ 96% (↑ 74 līdz ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 līdz ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 līdz ↑ 150) Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 līdz ↑ 49) Atazanavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 līdz ↑ 84) Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 līdz ↑ 64) Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 līdz ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 līdz ↑ 57)	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disopoksila, ledipasvīra/sofosbuvīra un atazanavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disopoksila saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disopoksila drošums, lietojot to kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli, ja citas alternatīvas nav pieejamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavīrs/Ritonavīrs (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvīrs: AUC: ↓ 27% (↓ 35 līdz ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 līdz ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 līdz ↑ 63) Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 50% (↑ 42 līdz ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 līdz ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 līdz ↑ 70)	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disopoksila, ledipasvīra/sofosbuvīra un darunavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disopoksilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disopoksila drošums, lietojot to kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli, ja citas alternatīvas nav pieejamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirens/Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvīrs: AUC: ↓ 34% (↓ 41 līdz ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 līdz ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 līdz ↑ 24) Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 98% (↑ 77 līdz ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 līdz ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 līdz ↑ 197)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināt ar tenofovīra disopoksilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabīns/Rilpivirīns/ Tenofovīra disopoksils (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% (↑ 31 līdz ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 līdz ↑ 110)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināt ar tenofovīra disopoksilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravīrs (50 mg q.d.) + Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravīrs AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 65% (↑ 59 līdz ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 līdz ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 līdz ↑ 126)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīra disopoksilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavīrs/Ritonavīrs (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 līdz ↑ 49) Velpatasvīrs: AUC: ↑ 142% (↑ 123 līdz ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 līdz ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 līdz ↑ 350) Atazanavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 līdz ↑ 61) Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 līdz ↑ 44) Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 līdz ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 līdz ↑ 48)	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disopoksila, sofosbuvīra/velpatasvīra un atazanavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disopoksila saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disopoksila drošums, lietojot līdz kopā ar sofosbuvīra/velpatasvīra un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavīrs/Ritonavīrs (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↓ 28% (↓ 34 līdz ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 līdz ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 līdz ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 39% (↑ 33 līdz ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 līdz ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 līdz ↑ 59)	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disopoksila, sofosbuvīra/velpatasvīra un darunavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disopoksilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disopoksila drošums, lietojot līdz kopā ar sofosbuvīra/velpatasvīra un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavīrs/Ritonavīrs (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↓ 29% (↓ 36 līdz ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 līdz ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 līdz ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 līdz ↑ 85) Lopinavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 līdz ↑ 57) C_{min}: ↔	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disopoksils, sofosbuvīra/velpatasvīra un lopinavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disopoksilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disopoksila drošums, lietojot līdz kopā ar sofosbuvīra/velpatasvīra un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravīrs (400 mg b.i.d.) + Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 līdz ↑ 48) Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% (↑ 34 līdz ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 līdz ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 līdz ↑ 79)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīra disopoksilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirens/Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 līdz ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↓ 53% (↓ 61 līdz ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 līdz ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 līdz ↓ 48) Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 81% (↑ 68 līdz ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 līdz ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 līdz ↑ 143)	Sagaidāms, ka sofosbuvīra/velpatasvīra un efavirensa vienlaicīga lietošana samazinās veltaspavīra koncentrāciju plazmā. Nav ieteicams vienlaicīgi lietot sofosbuvīru/velpatasvīru kopā ar efavirensu saturošu shēmu.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabīns/Rilpivirīns/Tenofovīra disoproksils (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% (↑ 34 līdz ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 līdz ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 līdz ↑ 92)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīra disoproksilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs/ Voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.)³ + Darunavīrs (800 mg q.d.) + Ritonavīrs (100 mg q.d.) + Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: NP GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NP Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevīrs: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavīrs: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disopoksila, sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra un darunavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disopoksila saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disopoksila drošums, lietojot kopā ar sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Sofosbuvīrs (400 mg q.d.) + Efavirens/Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 līdz ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 līdz ↑ 16) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 līdz ↑ 45) C _{min} : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Ribavīrīns/Tenofovīra disopoksils	Ribavīrīns: AUC: ↑ 26% (↑ 20 līdz ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 līdz ↑ 1) C _{min} : NA	Ribavīrīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Herpes vīrusa pretvīrusu vielas		
Famciklovīrs/Emtricitabīns	Famciklovīrs: AUC: ↓ 9% (↓ 16 līdz ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 līdz ↑ 11) C _{min} : NA Emtricitabīns: AUC: ↓ 7% (↓ 13 līdz ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 līdz ↑ 1) C _{min} : NA	Famciklovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Antimikobakteriālie līdzekļi		
Rifampicīns/Tenofovīra disopoksils	Tenofovīrs: AUC: ↓ 12% (↓ 16 līdz ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 līdz ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 līdz ↓ 9)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Norgestimāts/Etinilestradiols/ Tenofovīra disopoksils	Norgestimāts: AUC: ↓ 4% (↓ 32 līdz ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 līdz ↑ 24) C _{min} : NA Etinilestradiols: AUC: ↓ 4% (↓ 9 līdz ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 līdz ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 līdz ↑ 6)	Norgestimāta/etinilestradiola devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar Truvada (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
IMŪNSUPRESANTI		
Takrolims/Tenofovīra disopoksils/Emtricitabīns	Takrolims: AUC: ↑ 4% (↓ 3 līdz ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 līdz ↑ 9) C _{min} : NA Emtricitabīns: AUC: ↓ 5% (↓ 9 līdz ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 līdz ↓ 5) C _{min} : NA Tenofovīrs: AUC: ↑ 6% (↓ 1 līdz ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 līdz ↑ 27) C _{min} : NA	Takrolīma devas pielāgošana nav nepieciešama.
NARKOTISKIE ANALGĒTIKI		
Metadons/Tenofovīra disopoksils	Metadons: AUC: ↑ 5% (↓ 2 līdz ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 līdz ↑ 14) C _{min} : NA	Metadona devas pielāgošana nav nepieciešama.

NA = nav aprēķināts

NP = nav piemērojams.

¹ Dati iegūti, vienlaicīgi dozējot ledipasvīru/sofosbuvīru. Dalīta zāļu lietošana (ar 12 stundu starpību) uzrādīja līdzīgus rezultātus.

² Sofosbuvīra galvenais cirkulējošais metabolīts.

³ Pētījums veikts ar papildu voksilaprevīru 100 mg, lai sasniegtu voksilaprevīra iedarbību, kas paredzama HCV inficētiem pacientiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk kā 1 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ar emtricitabīnu un tenofovīra disopoksila saistītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Emtricitabīna un tenofovīra disopoksila pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc, ja nepieciešams, var apsvērt Truvada lietošanu grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ir pierādīts, ka emtricitabīns un tenofovīrs izdalās cilvēka pienā. Informācijas par emtricitabīna un tenofovīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama. Tāpēc Truvada nav ieteicams lietot zīdīšanas laikā.

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdāinim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot zīdaiņus ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par Truvada iedarbību uz cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu emtricitabīna vai tenofovīra disopoksila ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr indivīdi jāinformē, ka ārstēšanas laikā gan ar emtricitabīnu, gan tenofovīra disoproksilu ziņots par reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

HIV-1 infekcija: atklātā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušajiem (GS-01-934, skatīt 5.1. apakšpunktu) visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas tika atzītas par iespējami vai varbūtēji saistītām ar emtricitabīna un/vai tenofovīra disoproksila terapiju, bija slikta dūša (12%) un caureja (7%). Emtricitabīna un tenofovīra disoproksila drošuma profils šajā pētījumā saskanēja ar drošuma profilu šo vielu agrākiem pētījumiem, lietojot katru līdzekli ar citām pretretrovīrusu vielām.

Pirmskontakta profilakse (PKP): divos randomizētos, placebo kontrolētos pētījumos (iPrEx, Partners PrEP), kuros 2830 ar HIV-1 neinficēti pieaugušie vienreiz dienā saņēma Truvada pirmskontakta profilaksi, netika identificētas jaunas Truvada izraisītas blakusparādības. Pacienti tika apsekoti, lai saņemtu vidējos rādītājus attiecīgi 71. un 87. nedēļā. Visbiežākā iPrEx pētījuma Truvada grupā ziņotā blakusparādība bija galvassāpes (1%).

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Tālāk minētās blakusparādības ar vismaz iespējamu saistību ar Truvada sastāvdaļu lietošanu, kas novērotas klīniskā pētījumā un pēcreģistrācijas pieredzi pacientiem, kas inficēti ar HIV-1, ir sakārtotas tālāk 3. tabulā pēc ķermeņa orgānu grupu sistēmu klasifikācijas un pēc sastopamības biežuma. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$).

3. tabula. Ar atsevišķu Truvada sastāvdaļu lietošanu saistīto blakusparādību apkopojums tabulas veidā, pamatojoties uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi

Sastopamības biežums	Emtricitabīns	Tenofovīra disoproksils
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>		
Bieži:	Neitropēnija	
Retāk:	anēmija ²	
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>		
Bieži:	alerģiska reakcija	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>		
Ļoti bieži:		hipofosfatēmija ¹
Bieži:	hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija	
Retāk:		hipokaliēmija ¹
Reti:		laktātacidoze
<i>Psihiskie traucējumi:</i>		
Bieži:	bezmiegs, neparasti sapņi	
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>		
Ļoti bieži:	Galvassāpes	Reibonis
Bieži:	Reibonis	galvassāpes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>		
Ļoti bieži:	caureja, slikta dūša	caureja, vemšana, slikta dūša
Bieži:	paaugstināts amilāzes, tostarp aizkuņģa dziedzera amilāzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis serumā, vemšana, sāpes vēderā, dispepsija	sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, meteorisms
Retāk:		pankreatīts

Sastopamības biežums	Emtricitabīns	Tenofovīra disopoksils
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>		
Bieži:	paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai paaugstināts seruma alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis serumā, hiperbilirubinēmija	paaugstināts transamināžu līmenis
Reti:		aknu steatoze, hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>		
Ļoti bieži:		Izsitumi
Bieži:	vezikulobullozi izsitumi, pustulozi izsitumi, makulopapulāri izsitumi, izsitumi, nieze, nātrene, ādas krāsas pārmaiņas (pastiprināta pigmentācija) ²	
Retāk:	Angioneirotiskā tūska ³	
Reti:		angioneirotiskā tūska
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>		
Ļoti bieži:	paaugstināts kreatīnīna līmenis	
Bieži:		kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanās
Retāk:		rabdomiolīze ¹ , muskuļu vājums ¹
Reti:		osteomalācija (izpaužas kā kaulu sāpes, reti izraisot lūzumus) ^{1,3} , miopātija ¹
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>		
Retāk:		paaugstināts kreatīnīna līmenis, proteinūrija, proksimāla nieru tubulopātija, tostarp Fankoni sindroms
Reti:		nieru mazspēja (akūta un hroniska), akūta tubulāra nekroze, nefrīts (ieskaitot akūtu intersticiālu nefrītu) ³ , nefrogēniskais necukura diabēts
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>		
Ļoti bieži:		Astēnija
Bieži:	sāpes, astēnija	

¹ Šī blakusparādība var būt proksimālas nieru tubulopātijas sekas. Uzskata, ka tai nav cēloniskas saistības ar tenofovīra disopoksila lietošanu, ja neattīstās šī slimība.

² Bieži novēroja anēmiju un ļoti bieži – ādas krāsas pārmaiņas (pastiprināta pigmentācija), kad emtricitabīns tika ordinēts pediatrijas pacientiem.

³ Šo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, bet nenovēroja, lietojot emtricitabīnu randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušajiem vai HIV klīniskajos pētījumos bērniem, vai lietojot tenofovīra disopoksila randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos vai tenofovīra disopoksila paplašinātas lietošanas programmā (*expanded access program*). Sastopamības biežuma kategorija tika iegūta, izmantojot statistiskos aprēķinus, kam par pamatu izmantots kopējais pacientu skaits, kuri tika pakļauti emtricitabīna iedarbībai randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos (n = 1 563) vai tenofovīra disopoksila iedarbībai randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos un paplašinātas lietošanas programmā (n = 7 319).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Nieru darbības traucējumi: tā kā Truvada var izraisīt nieru bojājumus, ieteicama nieru darbības kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu). Proksimāla nieru tubulopātija parasti uzsūcās vai uzlabojās pēc tenofovīra disopoksila terapijas pārtraukšanas. Tomēr dažiem pacientiem, kas inficēti ar HIV-1, kreatīnīna klīrensa samazinājums pilnībā neuzsūcās, neraugoties uz tenofovīra disopoksila terapijas pārtraukšanu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku (piemēram, pacientiem ar sākotnējiem nieru darbības riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem nefrotoksiskas zāles) ir paaugstināts risks sasniegt tikai daļēju nieru darbības traucējumu uzlabošanu, neraugoties un tenofovīra disopoksila terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laktācidoze: lietojot tenofovīra disopoksila vienu pašu vai kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, ir ziņots par laktācidozes gadījumiem. Pacientiem ar veicinošiem faktoriem, piemēram, pacientiem ar dekompensētu aknu slimību vai pacientiem, kas vienlaicīgi lieto citas zāles, kuras var

izraisīt laktātacidozi, tenefovīra disoprosila lietošanas laikā ir pakļauti lielākam smagas, tostarp letālas, laktātacidozes gadījumu riskam.

Vielmaiņas raksturlielumi: pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze: ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART ietekmei. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Ar emtricitabīna lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību novērtējums ir veikts, pamatojoties uz trīs pediātriskajiem pētījumiem (n = 169), kuros ar emtricitabīna un citu pretretrovīrusu līdzekļu kombināciju tika ārstēti pediātriskie ar HIV inficētie pacienti vecumā no 4 mēnešiem līdz 18 gadiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu (n = 123) vai bija saņēmuši ārstēšanu (n = 46). Papildus blakusparādībām, par kurām klīniskajos pētījumos ziņoja pieaugušajiem, pediātriskajiem pacientiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem biežāk ziņoja par anēmiju (9,5%) un ādas krāsas pārmaiņām (31,8%) (skatīt 4.8. apakšpunktu *Blakusparādību apkopojums tabulas veidā*).

Ar tenofovīra disoprosila lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību novērtējums ir veikts, pamatojoties uz diviem randomizētiem pētījumiem (GS-US-104-0321 un GS-US-104-0352 pētījums), kuros ar tenofovīra disoprosila (n = 93) vai placebo/aktīvu salīdzinājuma zāļu (n = 91) un citu pretretrovīrusu līdzekļu kombināciju 48 nedēļas tika ārstēti 184 ar HIV-1 inficēti pediātriskie pacienti (vecumā no 2 līdz < 18 gadiem). Pediātriskajiem pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoprosilu, novēroja tās pašas blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos ziņoja ar tenofovīra disoprosilu ārstētiem pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu *Blakusparādību apkopojums tabulas veidā* un 5.1. apakšpunktu).

Pediātriskajiem pacientiem ziņots par KMB samazināšanos. Ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem (vecumā no 12 līdz < 18 gadiem) KMB Z-skalas punktu skaits personām, kuras lietoja tenofovīra disoprosilu, bija zemāks, nekā personām, kuras lietoja placebo. Ar HIV-1 inficētiem bērniem (vecumā no 2 līdz 15 gadiem) KMB Z-skalas punktu skaits personām, kurām terapiju nomainīja ar tenofovīra disoprosilu, bija zemāks nekā personām, kuras turpināja lietot stavudīnu vai zidovudīnu saturošās ārstēšanas shēmas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pētījumā GS-US-104-0352 89 ar HIV-1 inficēti pediātriskie pacienti ar vidējo vecumu 7 gadi (diapazons no 2 līdz 15 gadiem) vidēji 331 nedēļu lietoja tenofovīra disoprosilu. Astoņi no 89 pacientiem (9,0%) pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu nevēlamu nieru blakusparādību dēļ. Pieciem pacientiem (5,6%) laboratorijas testu rezultāti bija klīniski atbilstoši proksimālai nieru tubulopātijai, un 4 no tiem pārtrauca tenofovīra disoprosila lietošanu. Septiņiem pacientiem aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) bija diapazonā no 70 līdz 90 ml/min/1,73 m². Trim no šiem pacientiem ārstēšanas laikā radās klīniski būtiska aprēķinātā GFĀ samazināšanās, kas uzlabojās pēc tenofovīra disoprosila lietošanas pārtraukšanas.

Citas īpašas pacientu grupas

Indivīdi ar nieru darbības traucējumiem: tā kā tenofovīra disoprosils var izraisīt nieru toksicitāti, visiem pieaugušajiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri saņem Truvada, ir ieteicama stingra nieru darbības kontrole (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktus). Truvada lietošana nav ieteicama indivīdiem līdz 18 gadu vecumam ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar vienlaikus HIV/HBV vai HCV infekciju: Emitricitabīna un tenofovīra disoproksilablakusparādību spektrs ierobežotā skaitā ar HIV inficētiem pacientiem GS-01-934 pētījumā, kuri bija vienlaikus inficēti ar HBV (n = 13) vai HCV (n = 26), bija līdzīgs kā pacientiem tikai ar HIV infekciju bez vienlaikus infekcijas. Tomēr, kā paredzams šai pacientu grupai, ASAT un ALAT līmenis paaugstinājās daudz biežāk nekā vispārējā ar HIV inficēto cilvēku grupā.

Hepatīta paasināšanās pēc ārstēšanas pārtraukšanas: ar HBV inficētiem pacientiem hepatīta klīniskie un laboratoriskie rādītāji atjaunojās pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jānovēro, vai indivīdam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu), un nepieciešamības gadījumā jāveic standarta uzturoša ārstēšana.

Līdz 30% emitricitabīna devas un aptuveni 10% tenofovīra devas var izvadīt ar hemodialīzi. Nav zināms, vai emitricitabīnu un tenofovīru var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai; pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR03.

Darbības mehānisms

Emtricitabīns ir citidīna nukleozīdu analogs. *In vivo* tenofovīra disoproksils tiek pārvērsts par tenofovīru, adenoīna monofosfāta nukleozīdu monofosfāta (nukleotīda) analogu. Gan emitricitabīnam, gan tenofovīram piemīt specifiska iedarbība pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV-1 un HIV-2) un B hepatīta vīrusu.

Emtricitabīnu un tenofovīru fosforilē šūnu enzīmi, veidojot attiecīgi emitricitabīna trifosfātu un tenofovīra difosfātu. *In vitro* pētījumi liecina, ka gan emitricitabīnu, gan tenofovīru var pilnībā fosforilēt, kombinējot tos šūnās. Emitricitabīna trifosfāts un tenofovīra difosfāts konkurējoši inhibē HIV-1 reverso transkriptāzi, pārtraucot DNS ķēdi.

Gan emitricitabīns, gan tenofovīra difosfāts ir vāji zīdītāju DNS polimerāzes inhibitori, un *in vitro* un *in vivo* nav iegūti pierādījumi toksiskai ietekmei uz mitohondrijiem.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

In vitro emitricitabīna un tenofovīra kombinācijai novēroja sinerģistisku pretvīrusu iedarbību. Aditīvi līdz sinerģistiski efekti tika novēroti kombinētos pētījumos kopā ar proteāzes inhibitoriem un ar nukleozīdu un nenuklozīdu analogu HIV reversās transkriptāzes inhibitoriem.

Rezistence

In vitro: rezistence novērota *in vitro* un dažiem HIV-1 inficētiem pacientiem M184V/I mutācijas veidošanās dēļ, lietojot emtricitabīnu, vai K65R mutācijas veidošanās dēļ, lietojot tenofovīru. Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I mutāciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu. K65R mutāciju var izolēt arī ar abakavīru vai didanozīnu, un tas izraisa samazinātu jutību pret šiem līdzekļiem, kā arī pret lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru. Tenofovīra disoproksilu nevajadzētu lietot pacientiem, kuriem ir HIV-1 celmi ar K65R mutāciju. Turklāt tenofovīrs izolē K70E aizvietošanu HIV-1 reversajā transkriptāzē un tas izraisa nedaudz samazinātu jutību pret abakavīru, emtricitabīnu, lamivudīnu un tenofovīru. Ja HIV-1 bija trīs vai vairāk timidīna analoģu saistītas mutācijas (*thymidine-analogue associated mutations, TAMs*), kas bija vai nu M41L, vai L210W reversās transkriptāzes mutācija, tika konstatēta samazināta jutība pret tenofovīra disoproksilu.

In vivo HIV-1 ārstēšana: atklātā, randomizētā klīniskā pētījumā (GS-01-934) visiem ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kam noteiktas HIV RNS > 400 kopijas/ml, tika noteikts plazmas HIV-1 izolātu genotips 48., 96. vai 144. nedēļā vai, ja agrīni tika pārtraukta pētījuma zāļu lietošana. Sākot no 144.nedēļas:

- M184V/I mutācija tika novērota 2/19 (10,5%) analizētos pacientu izolātos emtricitabīna/tenofovīra disoproksila/efavirensa grupā un 10/29 (34,5%) analizētos izolātos no lamivudīna/zidovudīna/efavirensa grupas (p vērtība < 0,05, Fišera precīzais tests, kas salīdzināja pacientus emtricitabīna+tenofovīra disoproksila grupā ar visiem pacientiem lamivudīna/zidovudīna grupā).
- Neviens analizētais vīruss neuzrādīja K65R vai K70E mutāciju.
- Genotipisku rezistenci pret efavirensu, galvenokārt K103N mutāciju, vīrusā novēroja 13/19 (68%) pacientiem emtricitabīna/tenofovīra disoproksila/efavirensa grupā un 21/29 (72%) pacientiem salīdzinošajā grupā.

In vivo – pirmskontakta profilakse: plazmas paraugi no 2 klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās ar HIV-1 neinficētas personas, – iPrEx un Partners PrEP – tika analizēti, lai noteiktu 4 HIV-1 variantus, kuri uzrāda aminoskābju substitūcijas (t. i., K65R, K70E, M184V un M184I), kas potenciāli izraisa rezistenci pret tenofovīru vai emtricitabīnu. iPrEx klīniskajā pētījumā netika atklāti HIV-1 varianti, kas uzrādītu K65R, K70E, M184V vai M184I serokonversijas starp personām, kuras inficējās ar HIV-1 pēc iekļaušanas pētījumā, laikā. 3 no 10 personām, kurām iekļaušanas pētījumā laikā bija akūta HIV infekcija, M184I un M184V mutācijas tika atklātas 2 no 2 personu HIV Truvada grupā un 1 no 8 personu HIV placebo grupā.

Partners PrEP klīniskajā pētījumā netika atklāti HIV-1 varianti, kas uzrādītu K65R, K70E, M184V vai M184I serokonversijas starp personām, kuras inficējās ar HIV-1 pētījumā, laikā. 2 no 14 personām, kurām iekļaušanas pētījumā laikā bija akūta HIV infekcija, K65R mutācija tika atklāta 1 no 5 personu HIV 245 mg tenofovīra disoproksila grupā, un M184V mutācija tika atklāta 1 no 3 personu HIV Truvada grupā.

Klīniskie dati

HIV-1 infekcijas ārstēšana: atklātā, randomizētā klīniskā pētījumā (GS-01-934), ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstēti HIV-1 inficēti pieaugušie pacienti reizi dienā saņēma vai nu emtricitabīnu, tenofovīra disoproksilu un efavirensu (n = 255) vai fiksētas devas lamivudīna un zidovudīna kombināciju, ko lietoja divreiz dienā un efavirensu reizi dienā (n = 254). Pacienti emtricitabīna un tenofovīra disoproksila grupā saņēma Truvada un efavirensu no 96. līdz 144. nedēļai. Sākuma stāvokli, pēc nejaušības principa atlasītām grupām bija līdzīgs mediānais plazmas HIV-1 RNS (5,02 un 5,00 log₁₀ kopijas/ml) un CD4 šūnu skaits (233 un 241 šūnas/mm³). Pētījuma primārais efektivitātes mērķis bija iegūt un uzturēt pierādītu HIV-1 RNS koncentrāciju < 400 kopijām/ml 48 nedēļu periodā. Sekundārās efektivitātes analīzes 144 nedēļās ietvēra pacientu proporciju ar HIV-1 RNS koncentrāciju < 400 vai < 50 kopijām/ml, un CD4 šūnu skaita sākotnējā līmeņa pārmaiņas.

48 nedēļu primārā mērķa rezultāti parādīja, ka emtricitabīna, tenofovīra disoprosila un efavirensa kombinācija nodrošina labāku pretvīrusu efektivitāti, salīdzinot ar fiksētas devas lamivudīna un zidovudīna kombināciju kopā ar efavirensu, kā tas parādīts 4. tabulā. 144. nedēļas sekundārā mērķa rezultāti ir arī parādīti 4. tabulā.

4. tabula. 48 un 144 nedēļu efektivitātes dati GS-01-934 pētījumam, kurā emtricitabīnu, tenofovīra disoprosilu un efavirensu saņēma ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstēti, ar HIV-1 inficēti pacienti

	GS-01-934 48 nedēļu ārstēšana		GS-01-934 144 nedēļu ārstēšana	
	Emtricitabīns+ tenofovīra disoprosils+efavirens	Lamivudīns+ zidovudīns+ efavirens	Emtricitabīns+ tenofovīra disoprosils+efavirens*	Lamivudīns+ zidovudīns+ efavirens
HIV-1 RNS < 400 kopijas/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p vērtība	0,002**		0,004**	
% atšķirība (95% TI)	11% (4% līdz 19%)		13% (4% līdz 22%)	
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p vērtība	0,021**		0,082**	
% atšķirība (95% TI)	9% (2% līdz 17%)		8% (-1% līdz 17%)	
CD4 šūnu skaita sākotnējā līmeņa vidējās pārmaiņas (šūnas/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p vērtība	0,002 ^a		0,089 ^a	
Atšķirība (95% TI)	32 (9 līdz 55)		41 (4 līdz 79)	

* Pacienti, kuri saņēma emtricitabīnu, tenofovīra disoprosilu un efavirensu, no 96. līdz 144. nedēļai saņēma Truvada ar efavirensu.

** p vērtības pamatojas uz Cochran-Mantel-Haenszel testu, kas veikts stratificētā populācijā pēc CD4 šūnu skaita sākotnējā līmeņa.

TLOVR = *Time to Loss of Virologic Response* (laiks līdz viroloģiskās atbildes zudumam).

a: Van Elteren tests.

Randomizētā klīniskā pētījumā (M02-418) 190 ar pretretrovīrusu terapiju neārstētus pieaugušos ārstēja reizi dienā ar emtricitabīnu un tenofovīra disoprosilu kombinācijā ar lopinavīru/ritonavīru, lietojot reizi vai divreiz dienā. 48. nedēļā 70% un 64% pacientu konstatēja HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml, lietojot lopinavīru/ritonavīru attiecīgi reizi un divreiz dienā. Vidējās CD4 šūnu skaita pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija attiecīgi +185 šūnas/mm³ un +196 šūnas/mm³.

Ierobežota klīniskā pieredze pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV un HBV, liecina, ka ārstēšana ar emtricitabīnu vai tenofovīra disoprosilu kombinētā pretretrovīrusu terapijā HIV infekcijas kontrolei izraisīja HBV DNS samazināšanos (samazinājums attiecīgi 3 log₁₀ vai 4 – 5 log₁₀) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirmskontakta profilakse: iPrEx pētījumā (CO-US-104-0288) tika novērtēts Truvada vai placebo 2499 ar HIV neinficētiem vīriešiem (vai transseksuālām sievietēm), kuriem ir dzimumattiecības ar vīriešiem un kuriem, kā tika uzskatīts, ir augsts inficēšanās ar HIV risks. Personas tika novērotas 4237 personādu. Sākumstāvokļa parametri ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Populācija pētījumā CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1248)	Truvada (n = 1251)
Vecums (gadi), vidējais (SN)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rase, N (%)		
Melnādainie/afroamerikāņi	97 (8)	117 (9)
Baltie	208 (17)	223 (18)
Jaukti/citi	878 (70)	849 (68)
Aziāti	65 (5)	62 (5)
Spāņi/latīņamerikāņi, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksuālā riska faktori atlases vizītē		
Partneru skaits iepriekšējo 12 nedēļu laikā, vidējais (SN)	18 (43)	18 (35)
NRAD iepriekšējo 12 nedēļu laikā, N (%)	753 (60)	732 (59)
NRAD ar HIV+ (vai ar nezināmu statusu) partneri iepr. 6 mēnešu laikā, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Iesaistīti komercseksā pēdējo 6 mēnešu laikā, N (%)	510 (41)	517 (41)
Zināms HIV+ partneris pēdējo 6 mēnešu laikā, N (%)	32 (3)	23 (2)
Sifilisa seroreaktivitāte, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
2. tipa Herpes simplex vīrusa infekcija, serums, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Urīna leikocītu esterāze pozitīva, N (%)	22 (2)	23 (2)

NRAD = neaizsargāts receptīvs anālais dzimumakts

HIV serokonversijas sastopamības gadījumi kopumā un apakšgrupā ar neaizsargātu receptīvu anālo dzimumaktu ir parādīti 6. tabulā. Efektivitāte lielā mērā korelēja ar terapijas norādījumu ievērošanu, kā novērtēts gadījumu kontroles pētījumā, atklājot zāļu līmeni plazmā vai intracelulārajā telpā (7. tabula).

6. tabula. Efektivitāte pētījumā CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Truvada	P vērtība ^{a, b}
mITT analīze			
Serokonversijas/N	83/1217	48/1224	0,002
Relatīvā riska samazināšanās (95% TI) ^b	42% (18%, 60%)		
NRAD 12 nedēļu laikā pirms atlases vizītes, mITT analīze			
Serokonversijas/N	72/753	34/732	0,0349
Relatīvā riska samazināšanās (95% TI) ^b	52% (28%, 68%)		

^a P vērtības pēc Log rangu testa. NRAD P vērtības attiecas uz nulles hipotēzi par to, ka efektivitāte apakšgrupu slāņos atšķiras (NRAD, bez NRAD).

^b Relatīvā riska samazināšanās, kas aprēķināta mITT, balstoties uz sastopamo serokonversiju, t. i., radušos laikposmā no sākumstāvokļa līdz pirmajai vizītei pēc ārstēšanas (aptuveni 1 mēnesi pēc pēdējās pētījuma zāļu izsniegšanas).

7. tabula. Efektivitāte un terapijas norādījumu ievērošana pētījumā CO-US-104-0288 (iPrEx, atbilstoša gadījumu kontroles analīze)

Kohorta	Zāles atklātas	Zāles neatklātas	Relatīvā riska samazināšanās (divpusēja, 95% TI)^a
HIV pozitīvas personas	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Atbilstoši HIV negatīvas kontroles personas	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Relatīvā riska samazināšanās aprēķināta, balstoties uz sastopamo (pēc sākumstāvokļa) serokonversiju pēc dubultakla ārstēšanas perioda un 8 nedēļu apsekošanas perioda laikā. Atklājamie tenofovīra disopoksila-DF līmeņi plazmā un intracelulārajā telpā tika novērtēti tikai paraugos, kas paņemti no Truvada lietošanai randomizētajām personām.

Partners PrEP klīniskajā pētījumā (CO-US-104-0380) tika novērtēts Truvada, 245 mg tenofovīra disopoksils vai placebo 4758 ar HIV neinficētajām personām Kenijā vai Ugandā no serodiskordantiem heteroseksuāliem pāriem. Personas tika novērotas 7830 persongadus. Sākumstāvokļa parametri ir apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Populācija pētījumā CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	245 mg tenofovīra disoprosils (n = 1584)	Truvada (n = 1579)
Vecums (gadi), vidējais (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Dzimums, N (%)			
Vīriešu	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Sieviešu	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Galvenie pāru parametri, N (%) vai vidējais (Q1, Q3)			
Precēti ar partneri, kurš piedalās pētījumā	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Gadi, kas nodzīvoti ar partneri, kurš piedalās pētījumā	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Gadi, cik ir zināms par diskordantu statusu	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

HIV serokonversijas sastopamība ir parādīta 9. tabulā. HIV-1 serokonversijas rādītājs vīriešiem bija 0,24/100 Truvada iedarbības persongadi, un HIV-1 serokonversijas rādītājs sievietēm bija 0,95/100 Truvada iedarbības persongadi. Efektivitāte lielā mērā korelēja ar terapijas norādījumu ievērošanu, kā novērtēts, nosakot zāļu līmeni plazmā vai intracelulārā telpā, un bija augstāka apakšpētījuma dalībniekiem, kuri saņēma konsultāciju par aktīvu terapijas norādījumu ievērošanu (skatīt 10. tabulu).

9. tabula. Efektivitāte pētījumā CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	245 mg tenofovīra disoprosils	Truvada
Serokonversijas/N^a	52/1578	17/1579	13/1576
Sastopamība uz 100 persongadiem (95% TI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relatīvā riska samazināšanās (95% TI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^a Relatīvā riska samazināšanās ir aprēķināta mITT kohortai, balstoties uz sastopamo (pēc sākumstāvokļa) serokonversiju. Aktīvajām pētījuma grupām salīdzinājums veikts ar placebo.

10. tabula. Efektivitāte un terapijas norādījumu ievērošana pētījumā CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Pētījuma zāļu kvantitatīvā noteikšana	Ar tenofovīru atklāto/kopējo paraugu skaits (%)		Riska prognoze aizsardzībai pret HIV-1: tenofovīra atklāšana salīdzinājumā ar neatklāšanu	
	Gadījums	Kohorta	Relatīvā riska samazināšanās (95% TI)	p vērtība
FTC/tenofovīra disoprosila grupa ^a	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Tenofovīra disoprosila grupa ^a	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Apakšpētījums par terapijas norādījumu ievērošanu	Apakšpētījuma par terapijas norādījumu ievērošanu dalībnieki^b			
	Placebo	245 mg tenofovīra disoprosils+Truvada	Relatīvā riska samazināšanās (95% TI)	p vērtība
Serokonversijas/N ^b	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a gadījums = HIV serokonvertors; kohorta = 100 nejauši atlasītas personas no katras – 245 mg tenofovīra disoprosila un Truvada – grupas. Lai atklātu tenofovīra līmeni plazmā, tika izvērtēti tikai gadījuma un kohortas paraugi, kas paņemti no personām, kuras randomizētas vai nu 245 mg tenofovīra disoprosila, vai Truvada lietošanai.

^b Apakšpētījuma dalībnieki saņēma aktīvu terapijas norādījumu ievērošanas kontroli, piem., nepazīnotas mājas vizītes un tablešu skaitīšanu, kā arī konsultācijas par atbilstības ievērošanu saistībā ar pētījuma zālēm.

Pediatriskā populācija

Truvada drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 12 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta.

HIV-1 infekcijas ārstēšana pediatriskajā populācijā

Pediatriskajā populācijā ar HIV-1 infekciju nav veikti klīniskie pētījumi ar Truvada.

Truvada klīniskā efektivitāte un drošums ir pierādīti pētījumos, kuros emtricitabīns un tenofovīra disoproksils lietots monoterapijas veidā.

Pētījumi ar emtricitabīnu

Attiecībā uz zīdaiņiem un bērniem, kas vecāki par 4 mēnešiem, vairums pacientu, kas lietoja emtricitabīnu, sasniedza vai saglabāja pilnīgu HIV-1 RNS supresiju plazmā 48 nedēļu laikā (89% sasniedza rādītāju ≤ 400 kopijas/ml, bet 77% sasniedza rādītāju ≤ 50 kopijas/ml).

Pētījumi ar tenofovīra disoproksilu

Pētījumā GS-US-104-0321 87 ar HIV-1 inficēti pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu, 48 nedēļas tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu ($n = 45$) vai placebo ($n = 42$) kombinācijā ar optimizētu pamatshēmu (OPS). Pētījuma ierobežojumu dēļ netika pierādīts tenofovīra disoproksila terapijas ieguvums salīdzinājumā ar placebo, pamatojoties uz HIV-1 RNS koncentrāciju plazmā 24. nedēļā. Tomēr, pamatojoties uz pētījumu ar pieaugušajiem ekstrapolētajiem datiem un salīdzinot farmakokinētikas datus, pusaudzīem ir paredzams ārstēšanas ieguvums (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar tenofovīra disoproksilu vai placebo, vidējais KMB Z-skalas rādītājs mugurkaula jostas daļas skriemeļos sākuma stāvoklī bija attiecīgi -1,004 un -0,809 un vidējais visa ķermeņa KMB Z-skalas rādītājs sākuma stāvoklī bija attiecīgi -0,866 un -0,584. Vidējās izmaiņas 48. nedēļā (dubultaklās fāzes beigās) bija -0,215 un -0,165 mugurkaula jostas daļas skriemeļu KMB Z-skalā un -0,254 un -0,179 visa ķermeņa KMB Z-skalā attiecīgi tenofovīra disoproksila grupā salīdzinājumā ar placebo grupu. Vidējais KMB pieauguma ātrums bija mazāks tenofovīra disoproksila grupā salīdzinājumā ar placebo grupu. 48. nedēļā sešiem pusaudzīem tenofovīra disoproksila grupā un vienam pusaudzim placebo grupā konstatēja būtisku KMB samazinājumu mugurkaula jostas daļas skriemeļos (definēts kā samazinājums > 4%). 28 pacientiem, kuri 96 nedēļas tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu, KMB Z-skalas rādītājs samazinājās par -0,341 mugurkaula jostas daļas skriemeļos un par -0,458 visā ķermenī.

Pētījumā GS-US-104-0352 97 pacienti vecumā no 2 līdz < 12 gadiem, kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu un kuriem bija panākta stabila vīrusu supresija, lietojot stavudīnu vai zidovudīnu saturošas shēmas, tika randomizēti vai nu grupā, kurā stavudīnu vai zidovudīnu nomainīja ar tenofovīra disoproksilu ($n = 48$), vai grupā, kurā turpināja lietot sākotnējo shēmu ($n = 49$); abas grupas ārstēšanu saņēma 48 nedēļas. 48. nedēļā 83% pacientu tenofovīra disoproksila terapijas grupā un 92% pacientu stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā HIV-1 RNS koncentrācija bija < 400 kopijas/ml. Atšķirību to pacientu proporcijā, kuri 48. nedēļā saglabāja rādītāju < 400 kopijas/ml, galvenokārt ietekmēja lielāks ārstēšanu pārtraukušo pacientu skaits tenofovīra disoproksila terapijas grupā. Izslēdzot no analīzes trūkstošos datus, tika konstatēts, ka 91% pacientu tenofovīra disoproksila terapijas grupā un 94% pacientu stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā 48. nedēļā saglabāja HIV-1 RNS koncentrāciju < 400 kopijas/ml.

Pediatriskajiem pacientiem ziņots par KMB samazināšanos. Pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar tenofovīra disoproksilu vai arī stavudīnu vai zidovudīnu, vidējais KMB Z-skalas rādītājs mugurkaula jostas daļas skriemeļos sākuma stāvoklī bija attiecīgi -1,034 un -0,498 un vidējais visa ķermeņa KMB Z-skalas rādītājs sākuma stāvoklī bija attiecīgi -0,471 un -0,386. Vidējās izmaiņas 48. nedēļā (randomizētās fāzes beigās) bija 0,032 un 0,087 mugurkaula jostas daļas skriemeļu KMB Z-skalā un -0,184 un -0,027 visa ķermeņa KMB Z-skalā attiecīgi tenofovīra disoproksila grupā salīdzinājumā ar stavudīna vai zidovudīna grupu. Vidējais kaulu masas pieauguma ātrums mugurkaula jostas daļas skriemeļos 48. nedēļā bija līdzīgs tenofovīra disoproksila terapijas grupā un stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā. Visa ķermeņa kaulu masas pieaugums bija mazāks tenofovīra disoproksila terapijas

grupā salīdzinājumā ar stavudīna vai zidovudīna terapijas grupu. 48. nedēļā vienam pacientam tenofovīra disoprosila grupā konstatēja būtisku ($> 4\%$) KMB samazinājumu mugurkaula jostas daļas skriemeļos, taču šādu samazinājumu nekonstatēja nevienam pacientam stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā. 64 pacientiem, kuri 96 nedēļas lietoja ārstēšanu ar tenofovīra disoprosilu, KMB Z-skalas rādītājs samazinājās par $-0,012$ mugurkaula jostas daļas skriemeļos un par $-0,338$ visā ķermenī. KMB Z-skalas rādītājs netika koriģēts attiecībā pret augumu un svaru.

Pētījumā GS-US-104-0352 8 no 89 pediatriiskajiem pacientiem ($9,0\%$), kuri lietoja tenofovīra disoprosilu, pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu nevēlamu nieru blakusparādību dēļ. Pieciem pacientiem ($5,6\%$) laboratorijas testu rezultāti bija klīniski atbilstoši proksimālai nieru tubulopātijai, un 4 no tiem pārtrauca tenofovīra disoprosila lietošanu (vidējais tenofovīra disoprosila lietošanas laiks bija 331 nedēļa).

Pirmskontakta profilakse pediatriiskajā populācijā

Paredzams, ka Truvada efektivitāte un drošums pirmskontakta profilaksē pusaudžiem, kuri ievēro dienas devu, būs līdzīgs kā pieaugušajiem ar tādu pašu devas lietošanas ievērošanu. Iespējamā ietekme uz nierēm un kauliem, ilgstoši lietojot Truvada pirmskontakta profilaksē pusaudžiem, nav skaidra (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Vienas Truvada apvalkotās tabletes bioekvivalence ar vienu emtricitabīna 200 mg cieto kapsulu un vienu tenofovīra disoprosilu 245 mg apvalkoto tableti tika noteikta pēc vienreizējas devas lietošanas veseliem cilvēkiem tukšā dūšā. Pēc perorālas Truvada lietošanas veseliem cilvēkiem, emtricitabīns un tenofovīra disoprosils ātri uzsūcas, un tenofovīra disoprosils tiek pārvērsts par tenofovīru. Maksimālā emtricitabīna un tenofovīra koncentrācija serumā vērojama $0,5\text{--}3,0$ h pēc lietošanas tukšā dūšā. Truvada lietošana kopā ar uzturu aizkavēja maksimālās tenofovīra koncentrācijas sasniegšanu par aptuveni 3 stundas ceturtdaļām un palielināja tenofovīra AUC un $C_{\max}$ attiecīgi par aptuveni 35% un 15% , lietojot kopā ar ļoti treknu vai vieglu maltīti, salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Lai padarītu optimālāku tenofovīra uzsūkšanos, Truvada ieteicams lietot kopā ar pārtiku.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas noteikts, ka emtricitabīna un tenofovīra izklijes tilpums ir attiecīgi aptuveni $1,4$ l/kg un 800 ml/kg. Pēc emtricitabīna vai tenofovīra disoprosila perorālas lietošanas emtricitabīns un tenofovīrs plaši izplatās organismā. *In vitro* ar cilvēka plazmas olbaltumiem saistījās $< 4\%$ emtricitabīna un neatkarīgi no koncentrācijas $0,02\text{--}200$ $\mu\text{g/ml}$ robežās. *In vitro* tenofovīra saistīšanās ar plazmas vai seruma olbaltumiem bija attiecīgi mazāka nekā $0,7$ un $7,2\%$, ja tenofovīra koncentrācija bija $0,0\text{--}25$ $\mu\text{g/ml}$ robežās.

Biotransformācija

Emtricitabīna metabolisms ir ierobežots. Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidēšanu, veidojot 3'-sulfoksīda diastereomērus (aptuveni 9% devas), un konjugāciju ar glikuronskābi, veidojot 2'-O-glikuronīdu (aptuveni 4% devas). *In vitro* pētījumos noskaidrots, ka ne tenofovīra disoprosils, ne tenofovīrs nav CYP450 enzīmu substrāti. Ne emtricitabīns, ne tenofovīrs nenomāca *in vitro* zāļu metabolismu, kurā iesaistītas šādas svarīgas cilvēka CYP450 izoformas, kas piedalās zāļu biotransformācijā. Emtricitabīns nenomāc arī uridīna-5'-difosfoglikuroniltransferāzi, glikuronidēšanu nodrošinošo enzīmu.

Eliminācija

Emtricitabīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, visa deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti emtricitabīna devas konstatēja urīnā trīs metabolītu

veidā. Emtricitabīna sistēmiskais klīrenss vidēji bija 307 ml/min. Pēc perorālas lietošanas emtricitabīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 stundas.

Tenofovīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm gan ar filtrācijas, gan aktīvas tubulāras transportsistēmas palīdzību, aptuveni 70–80% devas pēc intravenozas ievadīšanas izdalījās nemainītā veidā urīnā. Tenofovīra šķīstamais klīrenss bija vidēji aptuveni 307 ml/min. Noteikts, ka renālais klīrenss ir aptuveni 210 ml/min, kas pārsniedz glomerulārās filtrācijas ātrumu. Tas liecina, ka aktīvā tubulārā sekrēcija ir svarīga tenofovīra eliminācijas daļa. Pēc perorālas lietošanas tenofovīra eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12–18 stundas.

Vecāka gadagājuma cilvēki

Vecāka gadagājuma cilvēkiem (> 65 gadus veciem) emtricitabīna vai tenofovīra farmakokinētikas (lietots kā tenofovīra disopoksils) pētījumi nav veikti.

Dzimums

Emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

Etniskā piederība

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas emtricitabīna farmakokinētikas atšķirības dažādās etniskās piederības pārstāvjiem. Tenofovīra farmakokinētika (lietots kā tenofovīra disopoksils) dažādām etniskām grupām nav speciāli pētīta.

Pediātriskā populācija

Tenofovīra farmakokinētikas pētījumi bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadus veciem) nav veikti. Tenofovīra farmakokinētika stabilā stāvoklī tika izvērtēta 8 ar HIV-1 inficētiem pusaudžu vecuma pacientiem (vecumā no 12 līdz < 18 gadiem) ar ķermeņa masu ≥ 35 kg un 23 ar HIV-1 inficētiem bērniem vecumā no 2 līdz < 12 gadiem. Šiem pediātriskajiem pacientiem, kas katru dienu saņēma perorālas 245 mg tenofovīra disopoksila devas jeb 6,5 mg tenofovīra disopoksila uz ķermeņa masas kg līdz maksimālajai 245 mg devai, panāktā tenofovīra iedarbība bija līdzīga iedarbībai, kas tika sasniegta pieaugušajiem, kuri vienreiz dienā saņēma 245 mg tenofovīra disopoksila devu. Farmakokinētiskie pētījumi ar tenofovīra disopoksilu nav veikti bērniem līdz 2 gadu vecumam. Vispārēji emtricitabīna farmakokinētika zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem (4 mēnešu – 18 gadu vecumā) parasti ir līdzīga kā pieaugušajiem.

Pamatojoties uz emtricitabīna un tenofovīra līdzīgu iedarbību uz HIV-1 inficētiem pusaudžiem un pieaugušajiem, kā arī emtricitabīna un tenofovīra līdzīgu iedarbību uz HIV-1 inficētiem un neinficētiem pieaugušajiem, paredzams, ka emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika (lietots kā tenofovīra disopoksils) HIV-1 inficētiem un neinficētiem pusaudžiem būs līdzīga.

Nieru darbības traucējumi

Pieejami ierobežoti farmakokinētikas dati par emtricitabīna un tenofovīra atsevišķu preparātu vienlaicīgu lietošanu vai Truvada lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Farmakokinētikas parametrus galvenokārt noteica pēc vienreizēju 200 mg emtricitabīna vai 245 mg tenofovīra disopoksila devu lietošanas ar HIV neinficētām personām, ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem. Nieru darbības traucējumu pakāpe bija izteikta atbilstoši sākotnējam kreatinīna klīrensam (CL_{kr}) (normāla nieru darbība, ja $CL_{kr} > 80$ ml/min; viegli nieru darbības traucējumi: $CL_{kr} = 50–79$ ml/min; vidēji smagi nieru darbības traucējumi: $CL_{kr} = 30–49$ ml/min un smagi nieru darbības traucējumi: $CL_{kr} = 10–29$ ml/min).

Emtricitabīna vidējā (%VK) iedarbība palielinājās no 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ personām ar normālu nieru darbību līdz 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ un 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ attiecīgi personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem. Tenofovīra vidējā (%VK) iedarbība

palielinājās no 2 185 (12%) ng•h/ml personām ar normālu nieru darbību līdz attiecīgi 3 064 (30%) ng•h/ml, 6 009 (42%) ng•h/ml un 15 985 (45%) ng•h/ml personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, gaidāms, ka palielināts Truvada devu lietošanas starplaiks radīs augstāku maksimālo koncentrāciju plazmā un zemāku C_{min} līmeni nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Personām ar nieru slimību beigu stadijā (NSBS), kuriem nepieciešama hemodialīze, zāļu iedarbība starp dialīzes seansiem stipri palielinājās, 72 stundu laikā sasniedzot 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabīnam, un 48 stundu laikā sasniedzot 42 857 (29%) ng•h/ml tenofovīram.

Tika veikts neliels klīniskais pētījums, lai novērtētu tenofovīra disoprosila drošumu, pretvīrusu aktivitāti un farmakokinētiku kombinācijā ar emtricitabīnu HIV inficētiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pacientu apakšgrupai ar sākotnēju kreatinīna klīrensu starp 50 un 60 ml/min, kas saņēma devu reizi dienā, novēroja 2-4 reizes lielāku tenofovīra iedarbību un nieru darbības pasliktināšanos.

Emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika (lietots kā tenofovīra disoprosils) pediatrikajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta. Dati nav pieejami, lai sniegtu ieteikumus par devām (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Truvada farmakokinētika personām ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Emtricitabīna farmakokinētika nav pētīta ar HBV neinficētām personām ar dažādas pakāpes aknu mazspēju. Vispārēji emtricitabīna farmakokinētika ar HBV inficētām personām parasti bija līdzīga kā veselīem un ar HIV inficētiem pacientiem.

Ar HIV neinficētām personām, kurām bija dažādas pakāpes aknu darbības traucējumi izteikti atbilstoši Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasifikācijai, ordinēja vienreizēju 245 mg tenofovīra disoprosila devu. Personām ar aknu darbības traucējumiem tenofovīra farmakokinētika būtiski nemainījās, kas liecina, ka šiem cilvēkiem deva nav jāmaina. Vidējie (%VK) tenofovīra C_{max} un $AUC_{0-\infty}$ raksturlielumi veselām personām bija attiecīgi 223 (34,8%) ng/ml un 2 050 (50,8%) ng•h/ml salīdzinājumā ar 289 (46,0%) ng/ml un 2 310 (43,5%) ng•h/ml personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un 305 (24,8%) ng/ml un 2 740 (44,0%) ng•h/ml personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Emtricitabīns: neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Tenofovīra disoprosils: neklīniskajos farmakoloģiskās drošuma pētījumos iegūtie dati par tenofovīra disoprosilu neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem, izmantojot klīniski līdzvērtīgas vai lielākas devas un iedarbības ilgumu, iespējams klīniski nozīmīgas toksiskas izmaiņas tika novērotas nierēs, kaulos, kā arī novēroja fosfātu koncentrācijas pazemināšanos serumā. Toksiskā ietekme uz kauliem tika diagnosticēta kā osteomalācija (pērtiķiem) un samazināts KMB (žurkām un suņiem). Toksisku ietekmi uz kauliem pieaugušām žurkām un suņiem novēroja pie iedarbības, kas ≥ 5 reizes pārsniedza iedarbību pediatrikās populācijas vai pieaugušiem pacientiem; toksisku ietekmi uz kauliem juvenīliem inficētiem pērtiķiem novēroja pie ļoti spēcīgas iedarbības pēc subkutānas devas ievadīšanas (≥ 40 reizes spēcīgāka iedarbība nekā pacientiem). Pētījumu rezultāti ar žurkām un pērtiķiem liecināja, ka pastāv ar vielu saistīta fosfāta uzsūkšanās samazināšanās zarnās ar iespējamu sekundāru KMB samazināšanos.

Genotoksicitātes pētījumi *in vitro* uzrādīja pozitīvus rezultātus peļu limfomas testā, nepārliciecinotus rezultātus vienā no celmiem, kuri tika lietoti Eimsa testā, un vāji pozitīvus rezultātus UDS testā ar primāriem žurku hepatocītiem. Taču rezultāti bija negatīvi *in vivo* peles kaulu smadzeņu kodoliņu testā.

Perorālas lietošanas kancerogenitātes pētījumi ar žurkām un pelēm tikai atklāja nelielu divpadsmitpirkstu zarnas audzēju sastopamību pie ļoti augstām devām pelēm. Maz ticams, ka šie audzēji būtu attiecināmi uz cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa parametriem. Tomēr perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumā tenofovīra disoproksils mazināja mazuļu dzīvotspējas indeksu un ķermeņa masu, lietojot mātītēm toksiskas devas.

Emtricitabīna un tenofovīra disoproksila kombinācija: vienu mēnesi vai īsākos genotoksicitātes pētījumos vai atkārtotu devu toksicitātes pētījumā, lietojot šo divu sastāvdaļu kombināciju, nekonstatēja toksikoloģiskās ietekmes pastiprināšanos, salīdzinot ar atsevišķu sastāvdaļu lietošanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts (E572)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Preželatinizēta ciete (nesatur glutēnu)

Apvalks:

Glicerīna triacetāts (E1518)

Hipromeloze (E464)

Indigokarmīna alumīnija krāsviela (E132)

Laktozes monohidrāts

Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari, kurās ir 30 apvalkotās tabletes un silikagēla desikants.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: ārējās kastītes, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un ārējās kastītes, kuras satur 60 (2 pudeles ar 30) un 90 (3 pudeles ar 30) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2005. gada 21. februārī
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 20. janvārī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Šīs reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāinformē Eiropas Komisija par marketinga plāniem saistībā ar zālēm, kas autorizētas ar šo lēmumu.

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka visi ārsti, kuri, kā sagaidāms, parakstīs/lietos Truvada pieaugušajiem un pusaudžiem pirmskontakta profilaksei, saņem ārsta informatīvo komplektu, kas satur zāļu aprakstu un attiecīgo informatīvo brošūru, kā izklāstīts tālāk:

- Informatīvā brošūra par pirmskontakta profilaksi zāļu parakstītājiem “Svarīga drošuma informācija zāļu parakstītājiem par Truvada pirmskontakta profilakses indikācijai”.
- Pirmskontakta profilakses kontrolesaraksts zāļu parakstītājiem.
- Informatīvā brošūra par pirmskontakta profilaksi riskam pakļautam indivīdam “Svarīga informācija par Truvada, lai samazinātu inficēšanās ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) risku”.
- Pirmskontakta profilakses atgādinājumu kartiņa.

Informatīvā brošūra par pirmskontakta profilaksi zāļu parakstītājiem:

- Galvenās drošuma informācijas saistībā ar Truvada lietošanu pirmskontakta profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem atgādinājums.
- Faktoru, kas palīdz identificēt augstam HIV-1 iegūšanas riskam pakļautos individuus, atgādinājums.
- Atgādinājums par rezistences pret zālēm HIV-1 ārstēšanai attīstību ar HIV-1 inficētiem indivīdiem, kuriem netika uzstādīta diagnoze.
- Sniedz drošuma informāciju par terapijas norādījumu ievērošanu, HIV testēšanu, nieru, kaulu un HBV statusu.

Pirmskontakta profilakses kontrolesaraksts zāļu parakstītājiem:

- Atgādinājumi par izmeklējumiem/konsultācijām sākotnējā vizītē un apsekošanas laikā.

Informatīvā brošūra par pirmskontakta profilaksi riskam pakļautam indivīdam (nodrošina veselības aprūpes pakalpojumu sniedzējs):

- Atgādinājumi par to, kas jāzina indivīdam pirms Truvada lietošanas un lietošanas laikā, lai samazinātu HIV infekcijas iegūšanas risku.
- Atgādinājums par ieteiktās lietošanas shēmas stingras ievērošanas svarīgumu.
- Sniedz informāciju par to, kā lietot Truvada.
- Sniedz informāciju par iespējamām blakusparādībām.
- Sniedz informāciju par to, kā uzglabāt Truvada.

Pirmskontakta profilakses atgādinājumu kartiņa riskam pakļautam indivīdam (nodrošina veselības aprūpes pakalpojumu sniedzējs):

- Atgādinājumi ievērot devu lietošanas plānu.
- Atgādinājums ierasties uz ieplānotām vizītēm klīnikā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES UN KĀRBIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Truvada 200 mg/245 mg apvalkotās tabletes
emtricitabine/tenofovir disoproxil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (atbilst 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta vai 136 mg tenofovīra).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes.
60 (2 pudeles ar 30) apvalkotās tabletes.
90 (3 pudeles ar 30) apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Truvada [Tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [Tikai uz ārējā iepakojuma]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}
[Tikai uz ārējā iepakojuma]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Truvada 200 mg/245 mg apvalkotās tabletes emtricitabine/tenofovir disoproxil

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Truvada un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Truvada lietošanas
3. Kā lietot Truvada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Truvada
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Truvada un kādam nolūkam to lieto

Truvada satur divas aktīvās vielas - emtricitabīnu un tenofovīra disoproksilu. Abas šīs aktīvās vielas ir *pretretrovīrusu* zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai. Emtricitabīns ir *nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors*, un tenofovīrs ir *nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors*. Taču abas vielas kopumā pazīstamas kā NRTI un tās darbojas, traucējot enzīma (reversās transkriptāzes) normālo darbību, kas ir nozīmīga vīrusa vairošanās procesā.

- **Truvada tiek lietots cilvēka imūndeficīta vīrusa 1. tipa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem**
- **Truvada tiek lietots arī HIV ārstēšanai pusaudžiem vecumā no 12 līdz nepilniem 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg un kuri iepriekš jau saņēmuši ārstēšanu ar citām HIV zālēm, kas vairs nav iedarbīgas vai ir izraisījušas blakusparādības.**
 - Truvada vienmēr jālieto kombinācijā ar citām zālēm HIV infekcijas ārstēšanai.
 - Truvada var lietot atsevišķi lietoto emtricitabīna un tenofovīra disoproksila vietā tādās pašās devās.

Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Truvada, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.

- **Truvada lieto arī, lai samazinātu HIV–1 infekcijas iegūšanas risku pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg, ikdienā kopā ar drošāka seksa praksi:**
skatīt 2. punktu, kurā sniegts piesardzības pasākumu pret HIV infekciju saraksts.

2. Kas Jums jāzina pirms Truvada lietošanas

Nelietojiet Truvada HIV ārstēšanai vai HIV iegūšanas riska samazināšanai, ja Jums ir alerģija pret emtricitabīnu, tenofovīru, tenofovīra disoproksilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

→ **Ja tālāk minētais attiecas uz Jums, nekavējoties informējiet ārstu.**

Pirms Truvada lietošanas, lai samazinātu HIV iegūšanas risku:

Truvada var vienīgi palīdzēt samazināt HIV iegūšanas risku **pirms** inficēšanās.

- **Jums jābūt HIV negatīvam pirms Truvada lietošanas, lai samazinātu HIV iegūšanas risku.** Jums jāveic pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums jau nav HIV infekcija. Nelietojiet Truvada, lai samazinātu risku, ja vien nav apstiprināts, ka esat HIV negatīvs. Cilvēkiem ar HIV jālieto Truvada kombinācijā ar citām zālēm.
- **Daudzos HIV testos var netikt uzrādīta nesena inficēšanās.** Ja Jums ir gripai līdzīga slimība, tas var nozīmēt, ka Jūs nesen inficējāties ar HIV.
Tālāk norādītas HIV infekcijas pazīmes:
 - nogurums;
 - drudzis;
 - locītavu vai muskuļu sāpes;
 - galvassāpes;
 - vemšana vai caureja;
 - izsitumi;
 - svīšana naktī;
 - palielināti limfmezgli uz kakla vai cirksnī.**→ Pastāstiet savam ārstam par jebkuru gripai līdzīgu slimību** – vai nu mēneša laikā pirms Truvada lietošanas sākšanas, vai jebkurā laikā, kad lietojat Truvada.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietojot Truvada, lai samazinātu HIV iegūšanas risku:

- Lietojiet Truvada katru dienu, **lai samazinātu Jūsu risku, nevis tikai tad, kad Jūs domājat, ka Jums ir inficēšanās ar HIV risks.** Neizlaidiet nevienu Truvada devu vai nepārtrauciet to lietot. Devu izlaišana var palielināt HIV infekcijas iegūšanas risku.
- Regulāri veiciet HIV testus.
- Ja Jūs domājat, ka esat inficēts ar HIV, nekavējoties pastāstiet par to Jūsu ārstam. Viņš var gribēt veikt vairāk testu, lai pārliecinātos, ka Jūs joprojām esat HIV negatīvs.
- **Truvada lietošana pati par sevi nevar novērst HIV iegūšanu.**
 - Vienmēr nodarbojieties ar drošu seksu. Lietojiet prezervatīvus, lai samazinātu saskari ar sēklu, vaginālo šķidrumu vai asinīm.
 - Nedalieties ar personīgajiem priekšmetiem, uz kuriem var būt asinis vai asinis saturoši šķidrumi, piemēram, ar zobu birstēm un žiletēm.
 - Nedalieties vai nelietojiet atkārtoti adatas vai citu injicēšanas vai zāļu aprīkojumu.
 - Veiciet citu seksuāli transmisīvo infekciju, piemēram, sifiliss un gonoreja, testus. Šīs infekcijas palielina inficēšanās ar HIV iespēju.

Jautājiet ārstam, ja Jums ir vairāk jautājumu par to, kā nepieļaut HIV iegūšanu vai HIV nodošanu citiem cilvēkiem.

Lietojot Truvada, lai ārstētu HIV vai samazinātu HIV iegūšanas risku:

- **Truvada var ietekmēt nieru darbību.** Pirms un ārstēšanas laikā ārsts var likt veikt asins analīzes, lai novērtētu nieru darbību. Informējiet savu ārstu, ja Jums iepriekš bijusi nieru slimība vai analīzes liecina par nieru darbības traucējumiem. Truvada nedrīkst lietot pusaudzī, kuriem ir nieru darbības traucējumi. Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var ieteikt pārtraukt Truvada lietošanu vai, ja Jums jau ir HIV, lietot Truvada retāk. Truvada lietot nav ieteicams, ja Jums ir smaga nieru slimība vai Jums tiek veikta dialīze.

- **Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir osteoporoze, anamnēzē bijis kaulu lūzums vai pastāv kaulu problēmas.**

Kaulu problēmas (izpaužas kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un dažkārt izraisa lūzumus) ir arī iespējamās nieru kanāliņu šūnu bojājumu rezultātā (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”). Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kaulu sāpes vai lūzumi.

Tenofovīra disoproksils var izraisīt arī kaulu masas samazināšanos. Visizteiktākā kaulu samazināšanās tika novērota klīniskajos pētījumos, kad HIV pacienti tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu kombinācijā ar pastiprinātu proteāzes inhibitoru.

Kopumā, tenofovīra disoproksila ilgtermiņa ietekme uz kaulu veselību un turpmāko lūzumu risku pieaugušajiem un pediatriem pacientiem nav skaidra.

- **Lūdzu konsultējieties ar ārstu, ja Jums jau ir bijusi aknu slimība, tostarp hepatīts.** Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir arī aknu slimība, tostarp hronisks B vai C hepatīts, un kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ja Jums ir B vai C hepatīts, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu.
- **Uzziniet Jūsu B hepatīta vīrusa (HBV) infekcijas statusu** pirms Truvada lietošanas sākšanas. Ja Jums ir HBV, pastāv nopietns aknu darbības traucējumu risks, ja pārtrauksiet Truvada lietošanu, neatkarīgi no tā, vai Jums ir HIV. Ir svarīgi nepārtraukt Truvada lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu (skatīt 3. punktu “Nepārtrauciet lietot Truvada”).
- **Ja esat vecāks par 65 gadiem, konsultējieties ar ārstu.** Truvada nav pētīta pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.
- **Ja Jūs nepanesat laktozi, konsultējieties ar ārstu** (skatīt sadaļu “Truvada satur laktozi” tālāk šajā punktā).

Bērni un pusaudži

Truvada nav paredzēts lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Citas zāles un Truvada

Nelietojiet Truvada, ja Jūs jau lietojat citas zāles, kas satur Truvada sastāvdaļas (emtricitabīnu un tenofovīra disoproksilu) vai jebkādas citas pretvīrusu zāles, kas satur tenofovīrāfenamīdu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu.

Truvada lietošana kopā ar citām zālēm, kas var kaitēt Jūsu nierēm: ir īpaši svarīgi pastāstīt Jūsu ārstam, ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, tostarp:

- aminoglikozīdi (bakteriālas infekcijas ārstēšanai);
- amfotericīns B (sēnīšinfekcijas ārstēšanai);
- foskarnets (vīrusinfekcijas ārstēšanai);
- ganciklovīrs (vīrusinfekcijas ārstēšanai);
- pentamidīns (infekciju ārstēšanai);
- vankomicīns (bakteriālas infekcijas ārstēšanai);
- interleikīns-2 (vēža ārstēšanai);
- cidofovīrs (vīrusinfekcijas ārstēšanai);
- nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, lai atvieglotu kaulu vai muskuļu sāpes).

Ja HIV ārstēšanai lietojat citas pretvīrusu zāles – proteāzes inhibitoru –, ārsts var likt veikt asins analīzes, lai stingri kontrolētu nieru darbību.

Svarīgi arī pastāstīt ārstam, ja lietojat ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru, lai ārstētu C hepatīta infekciju.

Truvada lietošana kopā ar citiem didanozīnu saturošiem līdzekļiem (HIV infekcijas ārstēšanai):

Truvada lietošana kopā ar citām pretvīrusu zālēm, kas satur didanozīnu, var paaugstināt didanozīna līmeni asinīs, un iespējama CD4 šūnu skaita samazināšanās. Reti ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisumu un laktātacidozi (palielināts pienskābes daudzums asinīs), kas dažkārt izraisa nāvi, kad vienlaicīgi tika lietotas ar tenofovīra disoproksilu un didanozīnu saturošas zāles. Ārsts uzmanīgi apsvērs, vai ārstēt Jūs ar tenofovīra un didanozīna kombināciju.

- **Pastāstiet ārstam**, ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Truvada kopā ar uzturu un dzērienu

- Kad iespējams, Truvada jālieto kopā ar pārtiku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat lietojusi Truvada grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

- **Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Truvada.** Tas ir tāpēc, ka šo zāļu aktīvās vielas izdalās cilvēkam ar mātes pienu.
- Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.
- Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Truvada var izraisīt reiboni. Ja Jums Truvada lietošanas laikā rodas reibonis, **nevadiet transportlīdzekli** un nelietojiet ierīces un mehānismus.

Truvada satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Truvada satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Truvada

- **Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.** Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Truvada deva HIV ārstēšanai ir:

- **Pieaugušajiem:** viena tablete katru dienu, kad iespējams, kopā ar ēdienu.
- **Pusaudzēm vecumā no 12 līdz nepilniem 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg:** viena tablete katru dienu, kad iespējams, kopā ar ēdienu.

Ieteicamā Truvada deva HIV iegūšanas riska samazināšanai ir:

- **Pieaugušajiem:** viena tablete katru dienu, kad iespējams, kopā ar ēdienu.
- **Pusaudzēm vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg:** viena tablete katru dienu, kad iespējams, kopā ar ēdienu.

Ja Jums ir grūtības ar norīšanu, Jūs varat ar karotes galu saberzt tableti. Tad sajauciet pulveri ar aptuveni 100 ml (pusglāze) ūdens, apelsīnu vai vīnogu sulas un nekavējoties izdzeriet.

- **Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu.** Tas nepieciešams, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu efektivitāti un mazinātu rezistences veidošanos pret ārstēšanu. Nemainiet devu, ja to darīt nav ieteicis ārsts.
- **Ja Jūs saņemat HIV infekcijas ārstēšanu,** ārsts parakstīs Truvada kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm. Lai uzzinātu, kā lietot šīs zāles, skatiet citu pretretrovīrusu zāļu lietošanas instrukcijas.
- **Ja Jūs lietojat Truvada, lai samazinātu HIV iegūšanas risku,** lietojiet Truvada katru dienu, nevis tikai tad, kad Jūs domājat, ka Jums ir inficēšanās ar HIV risks.

Vaicājiet padomu Jūsu ārstam, ja Jums ir jebkādi jautājumi par to, kā nepieļaut HIV iegūšanu vai HIV nodošanu citiem cilvēkiem.

Ja esat lietojis Truvada vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis Truvada vairāk par ieteikto devu, sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Paņemiet tablešu pudeli līdzi, tādējādi Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat izlaidis devu

Ir svarīgi neizlaist Truvada devu.

- **Ja Jūs to pamanāt 12 stundu laikā** kopš brīža, kad Jūs parasti lietojat Truvada, lietojiet to, vēlams ar uzturu, cik ātri vien iespējams. Pēc tam nākamo devu lietojiet parastajā laikā;
- **Ja Jūs to pamanāt 12 vai vairāk stundas pēc** laika, kad Jūs parasti lietojat Truvada, nelietojiet izlaisto devu. Uzgaidiet un nākamo devu, vēlams ar uzturu, lietojiet parastajā laikā.

Ja Jums ir vemšana mazāk nekā 1 stundu pēc Truvada lietošanas, lietojiet vēl vienu tableti. Ja Jums vemšana ir bijusi vairāk nekā 1 stundu pēc Truvada lietošanas, Jums nav jālieto vēl viena tablete.

Nepārtrauciet lietot Truvada

- **Ja Jūs lietojat Truvada HIV infekcijas ārstēšanai,** tablešu lietošanas pārtraukšana var samazināt ārsta ieteiktās pret-HIV terapijas efektivitāti.
- **Ja Jūs lietojat Truvada, lai samazinātu HIV iegūšanas risku,** nepārtrauciet Truvada lietošanu vai neizlaidiet nevienu devu. Truvada lietošanas pārtraukšana vai devu izlaišana var palielināt HIV infekcijas iegūšanas risku.

➔ **Nepārtrauciet lietot Truvada, nekonsultējoties ar ārstu.**

- **Ja Jums ir B hepatīts**, ir īpaši svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Truvada ārstēšanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Jums var būt jāveic asins analīzes vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Dažiem pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi, ārstēšanās pārtraukšana nav ieteicama, jo tā var pastiprināt Jūsu hepatītu, kas var apdraudēt dzīvību.
- ➔ **Nekavējoties informējiet ārstu** par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības:

- **Laktātacidoze** (palielināts pienskābes daudzums asinīs) ir reta, taču potenciāli dzīvībai bīstama blakusparādība. Laktātacidoze biežāk rodas sievietēm – it īpaši, ja viņām ir liekais svars, un cilvēkiem ar aknu slimību.
 - dziļa, ātra elpošana;
 - miegainība;
 - slikta dūša, vemšana;
 - sāpes vēderā.
- ➔ **Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt laktātacidoze, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.**
- **Jebkādas iekaisuma vai infekcijas pazīmes.** Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) un oportūnistiskām infekcijām (infekcijas, kas parādās cilvēkiem ar vāju imūnsistēmu) anamnēzē, iepriekšēju infekciju izraisīta iekaisuma pazīmes un simptomi var parādīties drīz pēc pret-HIV ārstēšanas sākšanas. Tiek uzskatīts, ka šie simptomi rodas organisma imūnās reakcijas uzlabošanās dēļ, kas ļauj organismam cīnīties pret infekcijām, kas tajā var būt bez acīmredzamiem simptomiem.
- **Autoimūnie traucējumi**, kad imūnsistēma uzbrūk veselām organisma šūnām, arī var rasties pēc zāļu HIV infekcijas ārstēšanai lietošanas sākšanas. Autoimūnie traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākuma. Pievērsiet uzmanību jebkādiem infekcijas vai citiem simptomiem, piemēram:
 - muskuļu vājums;
 - vājums, kas sākas rokās un pēdās un pārvietojas uz rumpi;
 - sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte.
- ➔ **Ja Jūs pamanāt jebkuru iekaisuma vai infekcijas simptomu, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.**

Iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja, vemšana, slikta dūša;
- reibonis, galvassāpes;
- izsitumi;
- vājuma sajūta.

Analīzēs var konstatēt arī:

- fosfātu līmeņa pazemināšanos asinīs;
- paaugstinātu kreatīnkināzes līmeni.

Bieži sastopamas blakusparādības

(var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sāpes, sāpes vēderā;
- miega traucējumi, neparasti sapņi;
- gremošanas traucējumi, kas rada nepatīkamu sajūtu pēc ēšanas, uzpūšanās sajūta, vēdera pūšanos;
- izsitumi (tostarp sarkani plankumi vai pūtītes, dažreiz ar čūlošanos un ādas pietūkumu), kas var būt alerģiska reakcija, nieze, ādas krāsas pārmaiņas, tostarp tumšāku ādas krāsas plankumu veidā;
- citas alerģiskas reakcijas, piemēram, sēkšana, pietūkums vai neskaidra sajūta galvā;
- kaulu blīvuma samazināšanās.

Analīzēs var konstatēt arī:

- mazu balto asins šūnu skaitu (samazināts balto asins šūnu skaits var padarīt Jūs jutīgāku pret infekciju);
- paaugstinātu triglicerīdu (taukskābju), žults vai cukura līmeni asinīs;
- aknu un aizkuņģa dziedzera darbības traucējumus.

Retāk sastopamas blakusparādības

(var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- sāpes vēderā, ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- anēmija (mazs sarkano asins šūnu skaits);
- muskuļu sabrukums, muskuļu sāpes, muskuļu vājums, kas var rasties nieru kanāliņu šūnu bojājuma dēļ.

Analīzēs var konstatēt arī:

- kālija līmeņa pazemināšanos asinīs;
- paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs;
- pārmaiņas urīnā.

Reti sastopamas blakusparādības

(var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- laktacidoze (skatīt sadaļu “*Iespējamās nopietnās blakusparādības*”);
- taukainas aknas;
- dzeltena ādas vai acu krāsa, nieze, vai sāpes vēderā, ko izraisa aknu iekaisums;
- nieru iekaisums, liela urīna daudzuma izdalīšanās un slāpes, nieru darbības traucējumi, nieru kanāliņu šūnu bojājums. Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai pārliecinātos, ka nieres darbojas pareizi;
- kaulu atmiekšķēšanās (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus);
- sāpes mugurā, ko izraisa nieru darbības problēmas.

Nieru kanāliņu šūnu bojājums var būt saistīts ar muskuļu sabrukumu, kaulu atmiekšķēšanos (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus), muskuļu sāpēm, muskuļu vājumu un kālija vai fosfātu līmeņa pazemināšanos asinīs.

➔ **Ja Jūs pamanāt jebkādas iepriekš minētās blakusparādības vai kāda blakusparādība kļūst nopietna, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.**

Tālāk norādīto blakusparādību biežums nav zināms.

- **Kaulu problēmas.** Dažiem pacientiem, kas lieto kombinētās pretretrovīrusu zāles, var rasties kaulu slimība *osteonekroze* (kaulaudu bojāeja, ko izraisa kaula apasiņošanas zudums). Daži no

daudzajiem šīs slimības riska faktoriem var būt ilga šo zāļu lietošana, kortikosteroīdu lietošana, alkoholisko dzērienu lietošana, ļoti vāja imūnsistēma un liekais svars. Osteonekrozes pazīmes ir:

- locītavu stīvums;
- smeldze un sāpes locītavās (īpaši gūžas, ceļa un pleca locītavā);
- apgrūtināta kustība.

→ **Ja Jūs pamanāt jebkuru no šiem simptomiem, pastāstiet ārstam.**

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Cita iedarbība uz bērniem

- Bērniem, kuri lietoja emtricitabīnu, ļoti bieži novērotas ādas krāsas pārmaiņas, tai skaitā
 - tumšāki ādas plankumi.
- Bērniem bieži veidojās samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija),
 - Tas var radīt bērnam nogurumu vai elpas trūkumu.

→ **Ja Jūs pamanāt jebkuru no šiem simptomiem, pastāstiet ārstam.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Truvada

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kārbīņas pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Truvada satur

- **Aktīvās vielas ir emtricitabīne un tenofovir disoproksil.** Katra Truvada apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (atbilst 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta vai 136 mg tenofovīra).
- **Citas sastāvdaļas ir** kroskarmelozes nātrija sāls (E468), glicerīna triacetāts (E1518), hipromeloze (E464), indigokarmīna alumīnija krāsviela (E132), laktozes monohidrāts, magnija stearāts (E572), mikrokristāliskā celuloze (E460), preželatinizēta ciete (nesatur glutēnu) un titāna dioksīds (E171).

Truvada ārējais izskats un iepakojums

Truvada apvalkotās tabletes ir zilas, kapsulas formas tabletes, kurām vienā pusē iegravēts vārds „GILEAD” un otrā pusē skaitlis „701”. Truvada ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm. Katra pudele

satur silikagēla desikantu, kas jātur pudelē, lai aizsargātu tabletes. Silikagēla desikants atrodas atsevišķā paciņā vai kārbā un to nedrīkst norīt.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: ārējās kastītes, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un 60 (2 pudeles ar 30) un 90 (3 pudeles ar 30) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par emitricitabīna/tenofovīra disoproksila PADZ, *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Saskaņā ar datiem par kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanos, kas pieejami no klīniskajiem pētījumiem, literatūras, spontānajiem ziņojumiem, *PRAC* uzskata cēloņsakarību starp emitricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanos par vismaz pamatoti iespējamu. *PRAC* arī uzskata, ka esošie brīdinājumi/piesardzības pasākumi attiecībā uz iedarbību uz kauliem būtu jāuzlabo. *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāizmaina zāļu informācija zālēm, kas satur emitricitabīnu/tenofovīra disoproksilu.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) pēc *PRAC* rekomendāciju izskatīšanas piekrīt *PRAC* secinājumiem un rekomendāciju pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par emitricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur emitricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.